

FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Geoffroy Ph. PLACE

né le 29 septembre 1942 à Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EQUILIBRE ACIDE BASE
DANS LES CIRRHOSSES HEPATQUES D'ORIGINE ETHYLIQUE
EN RELATION AVEC L'AMMONIEMIE ET LA KALIEMIE
ARTERIELLES**

Président : M. DEPARIS, Professeur

**FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Geoffroy Ph. PLACE

né le 29 septembre 1942 à Paris

Ancien Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EQUILIBRE ACIDE BASE
DANS LES CIRRHOSES HEPATIQUES D'ORIGINE ETHYLIQUE
EN RELATION AVEC L'AMMONIEMIE ET LA KALIEMIE
ARTERIELLES**

Président : M. DEPARIS, Professeur

UNIVERSITE DE MEDICINE
FACULTE DE MEDICINE
ANNEE 1871
THÈSE
DOCTORAT EN MÉDECINE



A MES PARENTS

Qu'ils veuillent bien trouver ici le gage
de ma profonde reconnaissance et de ma
très grande affection.

A MA FEMME

Dont l'affection et les encouragements me sont
si précieux. Qu'elle trouve ici un petit reflet
de la très grande tendresse que j'ai pour elle.

A MES FILS

A MA SOEUR

A MON FRERE

A MA MARRAINE

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de nos dévoués remerciements pour l'attention
qu'il nous a toujours portée, et l'assurance
de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Philippe AUZEPY

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

et nous a guidé dans notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage

de notre entière reconnaissance et de notre

profond attachement.

A Monsieur le Professeur Georges MANIGAND

Médecin des Hôpitaux.

Dont l'enseignement reste pour nous
inoubliable.

En témoignage de notre admiration et
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur G. BARRES

A Monsieur le Professeur Agrégé E. FLORENTIN

A mon ami J.L. PEYRUDE, I.E.C.P.

dont le concours pour les calculs
statistiques me fut précieux.

A Madame la Surveillante,

Au personnel du Service de Réanimation de Bicêtre.

A nos Maîtres de l'Hôpital Pasteur,

Monsieur le Docteur B. SUREAU

Médecin Chef, p.i., de l'Hôpital Pasteur.

Docteur Es-Sciences.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Monsieur le Docteur A. de LAVEDAN de CASAUBON

Médecin de l'Hôpital Pasteur.

Officier de la Légion d'Honneur.

Monsieur le Docteur J. BERROD

Médecin-assistant de l'Hôpital Pasteur.

Monsieur le Docteur L. MARTIN

Médecin-assistant de l'Hôpital Pasteur.

Qu'ils trouvent ici l'assurance de notre fidèle attachement.

A nos Maitres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé	BACH
Monsieur le Professeur Agrégé	FAUREL +
Monsieur le Docteur	ISRAEL-ASSELIN
Monsieur le Professeur	MATHE
Monsieur le Professeur	MORIN
Monsieur le Professeur	SOULIE +
Madame le Professeur Agrégé	Y. NOVIANT

En remerciement pour l'enseignement précieux
qu'ils nous ont prodigué.

A Monsieur le Docteur P. PICARD

A Monsieur le Docteur C. POUJOL

Professeur Agrégé de l'H.I.A. du Val de Grâce.

Qu'ils trouvent ici nos remerciements pour
l'accueil qu'ils nous ont réservé lors de
notre séjour au Service d'Urgences et Soins
Intensifs de l'Hôpital d'Instruction des
Armées du Val de Grâce.

A Monsieur le Docteur G. DUCHESNE

Médecin Chef du Service de Réanimation de
l'Hôpital International de la Cité Universitaire.

Il nous a fait bénéficier de son savoir et
de son expérience.
Nous l'en remercions très vivement.

A mes collègues d'Internat de l'Hôpital Pasteur.

A mes amis.

- P L A N -

INTRODUCTION.....	2
MATERIEL et METHODES.....	4
OBSERVATIONS.....	8
TABLEAU RECAPITULATIF.....	26
RESULTAT et DISCUSSION.....	29
- Premiers Résultats Cliniques.....	31
- Etudes Statistiques.....	43
- Conséquences Cliniques de l'Etude Statistique.....	63
ESSAI de SYNTHESE.....	76
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78

I N T R O D U C T I O N

La Cirrhose hépatique d'origine éthylique est depuis le siècle dernier l'objet de très nombreux travaux, tant cliniques que biologiques.

Si les études concernant la clinique ont abouti à une séméiologie très précise il n'en n'est pas de même pour le mécanisme biologique de leur décompensation.

En ce qui concerne les perturbations biologiques, de nombreuses constatations ont été faites :

- les troubles de l'équilibre acido-basique avec une forte prédominance de l'alcalose gazeuse.
- les perturbations du métabolisme ammoniacal.
- les modifications hydroélectrolytiques atteignant surtout le sodium et le potassium sanguin.
- les manifestations rénales, qu'elles cherchent à compenser les troubles de l'équilibre acido-basique ou qu'elles soient l'aboutissant final de tous ces troubles.
- enfin les incidences de toutes ces perturbations biologiques sur l'état de conscience du patient.

Tous les auteurs sont d'accord sur ces faits. Par contre les avis sont très partagés et parfois opposés en ce qui concerne les relations entre ces différentes constatations.

Il a semblé intéressant d'étudier sur cette base, et d'une façon plus précise :

- les perturbations de l'équilibre acido-basique, de l'ammoniémie et de la kaliémie.

- les rapports éventuels pouvant exister entre ces différents paramètres (pH - $p\text{CO}_2$ - CO_2 total plasmatique - ammoniémie NH_3 - kaliémie K^+) à tous les stades de l'évolution de la maladie.

Cette étude se fait dans le cadre d'un travail plus large comprenant :

- la recherche des perturbations électroencéphalographiques.
- le rôle éventuel de la régulation rénale.
- l'incidence sur le métabolisme de l'acide lactique.

M A T E R I E L e t M E T H O D E S

MATERIEL

Nous avons exploré 51 malades.

Les investigations, comme nous l'avons écrit précédemment, ont porté sur l'étude :

- des gaz du sang (pH - $p\text{Co}_2$ - Co_2 total plasmatique),
- de l'ammoniémie,
- du bilan électrolytique sanguin dans lequel nous avons retenu essentiellement la kaliémie.

Nous n'avons pu retenir que 33 cas. Nous avons éliminé :

- les malades présentant des problèmes pulmonaires ou ayant subi une intervention chirurgicale récente,
- les cas où les prélèvements pour une même série d'examens n'ont pas été pratiqués dans la même heure.

78 séries d'examens furent pratiquées, 53 furent retenues pour les mêmes raisons.

Le diagnostic de cirrhose d'origine exogène a été assuré chez 20 malades par la clinique et la biologie, puis confirmé chez 9 d'entre eux par l'examen anatomo-pathologique. Pour les 14 autres, il a été confirmé par la laparoscopie et la biopsie hépatique.

La répartition des sexes et des âges se fait de la façon suivante :

Sexes	Nombre	Fourchette	Moyenne
F	16	36 - 77 ans	55, 18 ans
H	17	38 - 75 ans	56,76 ans
F + H	33	36 - 77 ans	55,97 ans

Les 53 séries d'examens retenus ont été analysées et réparties en 3 groupes en fonction de l'état clinique du malade étudié.

En effet nous avons regroupé nos malades selon les trois stades classiques primitivement décrit par Adams et Foley.

a) - Le premier stade : N.

Il s'agit d'un malade qui, au moment de l'examen, présente un état intellectuel et psychique strictement normal.

b) - Le deuxième stade : P.C.

Il s'agit d'un malade dont la cirrhose est au stade de décompensation. Il présente :

- un syndrome neurologique ; à savoir un flapping trémor et des contractures extra-pyramidales,
- une atteinte psychique à type de confusion, de désorientation, d'obscurcissement de la conscience avec des fluctuations importantes et rapides.

c) - Le troisième stade : C.

Le malade présente un coma vigile ou profond classique sans aucun signe de localisation. Il y a une disparition du syndrome neurologique précédent.

Notre étude comporte :

27 N.
11 P.C.
15 C.

METHODES

Les 33 sujets que nous avons pu retenir pour cette étude ont été hospitalisés dans le service du professeur M. Deparis à Bicêtre entre Février 1968 et Décembre 1970.

Parmi ces 33 malades, l'état de 11 d'entre eux a nécessité l'hospitalisation dans l'unité de réanimation du service. Ceci explique que nous ayons pu les suivre régulièrement et pratiquer plusieurs séries d'examens pour chacun d'eux. Les 22 autres malades, étant hospitalisés dans le service de médecine Interne, nous n'avons pu, pour des raisons pratiques évidentes, réaliser qu'un, voire deux prélèvements correspondant aux normes établies.

Tous les dosages ont été effectués sur sang artériel à partir d'une ponction de l'artère fémorale.

L'analyse des gaz du sang a été réalisée, à l'aide d'un analyseur I.L. Meter, dans le laboratoire de physiologie de l'hôpital Bicêtre (Professeur G. Barrès)

- La mesure de la PO_2 est effectuée par analyseur polarographique portatif à cathode de platine et à anode d'argent - chlorure d'argent - (Modèle 125 - A, Instrumentation laboratory Inc.)

- Les mesures du pH et de la pCO_2 sont potentiométriques (chaîne de micro-mesure du pH sanguin I.L. 107 - S et électrode de pCO_2 I.L. 16.050).

- Le CO_2 total est calculé. Il est déduit de l'équation :

$$CO_2 \text{ total (mEq/l)} = 0,0301 (1 + 10^{pH-6,10}) pCO_2.$$

Le dosage de l'ammoniémie est pratiqué après fixation par des résines cationiques. (Techniques Baxter Hayland Blood ammonia test). Ref. A.B.C. 7,9, 1966, 871 - 880. (Laboratoire de chimie biologique de l'hôpital de Bicêtre, Drs Lemonnier et Leluc).

- Le prélèvement est fait sur sang artériel ; celui-ci est recueilli dans un flacon contenant de l'héparine sèche. Le flacon est immédiatement

plongé dans la glace et apporté au laboratoire pour éviter une ammoniogenèse in vitro. La fixation sur résine et l'agitation devront être impérativement pratiquées dans la demi-heure qui suit le prélèvement.

- Principe. L'ion ammonium contenu dans le plasma sanguin fraîchement prélevé est absorbé sélectivement par une résine échangeuse d'ions. Les ions sont ensuite élués et colorés par la technique de Berthelot. On utilise la trousse "Blood ammonium test Hayland D. 30.020 A".

Le potassium sanguin est dosé par photométrie de flamme sur l'appareil photomètre à flamme type I.L. 62.

Les résultats des calculs statistiques ont été obtenus grâce à la machine Hewlett Packard (Laboratoire de physiologie de l'hôpital Ambroise Paré, service du Professeur Agrégé Florentin). Cette machine nous a permis, non seulement d'effectuer les calculs statistiques, mais aussi d'obtenir les droites de régression à partir d'un traceur de courbes adapté à la machine.

Nous considérons comme valeurs normales :

pH	: 7,38 - 7,40.
pCo ₂	: 40 mmHg $\pm$ 2.
Co ₂ total plasmatique	: 55 - 58 volumes %.
Ammoniémie	: < 0,5 mg ‰.
Kaliémie	: 4 - 4,5 mEq ‰.

OBSERVATIONS

Observation n° 1.

Monsieur PRE..., italien de 48 ans est hospitalisé dans le service pour une agitation psychomotrice.

- L'examen clinique montre un subictère, une ascite, une hépatomégalie. Le bilan hépatique est très perturbé, l'ammoniémie est fortement augmentée : 2,10 mg.

- Pendant les dix-neuf premiers jours le malade est inconscient, dans un coma vigile. Les constantes biologiques ne sont guère modifiées.

- Le 24^{ème} jour, la conscience s'améliore, le malade répond aux ordres simples tout en restant très somnolent, l'ascite régresse, plusieurs tentatives de ponction sont infructueuses.

- Le 34^{ème} jour, brutale aggravation des tableaux clinique et biologique. Coma brutal avec collapsus. Le 35^{ème} jour, décès dans un tableau de défaillance circulatoire et grand acidose métabolique.

	1er jour	14° jour	16° jour	19° jour	21° jour	30° jour	34° jour
pH		7,5	7,45	7,5			7,18
pCO ₂		27 mmHg	33,5 mmHg	33 mmHg			30 mmHg
PO ₂		95 mmHg	88 mmHg	97 mmHg			101 mmHg
CO ₂ T.		47,2 vol%	52,5 vol%	52,5 vol%			14,9 vol%
NH ₃	2,10 mg	3,2 mg	3,6 mg	1,3 mg	5,2 mg	1,82 mg	2,7 mg
K ⁺		3 mEq	3,6 mEq	3,7 mEq	4,1 mEq	3,3 mEq	3,7 mEq

C

C

C

PC

PC

C

Observation n° 2.

Madame GOB..., âgée de 77 ans est hospitalisée pour troubles de la conscience d'apparition récente, tandis qu'un ictère franc est apparu un mois auparavant.

- L'examen clinique montre, associée à cet ictère, une hépatomégalie sans aucun autre signe : ni ascite, ni circulation collatérale.

- Au bout de 24 heures, les troubles de la conscience régressent, mais la malade reste légèrement obnubilée et désorientée.

- Brutalement, le 8^{ème} jour la malade sombre dans un coma profond. Exitus le 12^{ème} jour.

	3° jour	8° jour	9° jour	10° jour
pH		7,57	7,56	7,45
pCo ₂		36 mmHg	35 mmHg	30 mmHg
Po ₂		71 mmHg	61 mmHg	50 mmHg
Co ₂ tot.		73,5 vol%	69,9 vol%	47 vol%
NH ₃	1,35 mg		1,15 mg	
K ⁺	4,3 mEq	2 mEq	2,5 mEq	4,5 mEq

PC

C

C

C

Observation n° 3.

Madame DAS..., âgée de 48 ans est hospitalisée dans le service de médecine en juin 1969 pour épanchement pleural au décours d'une grippe. Cette malade est une éthylique connue qui a déjà fait une hématoméso en 1965, et, une décompensation ascitique en 1967.

- L'examen clinique montre une ascite, un oedème des membres infé-

rieurs, une hépatomégalie et splénomégalie; il n'y a aucun trouble psychique.

- Le 18^{ème} jour de cette décompensation apparition de troubles psychiques, la malade sombre progressivement dans un coma profond; du 21^{ème} au 25^{ème} jour, on notera une légère amélioration sans lendemain puisque la malade décédera le 32^{ème} jour.

	18° jour	19° jour	20° jour	21° jour	24° jour
pH		7,58	7,55	7,53	7,51
pCo ₂		32 mmHg	29 mmHg	31 mmHg	27 mmHg
Po ₂		63 mmHg	84 mmHg	75 mmHg	80 mmHg
Co ₂ tot.		67 vol%	56,7 vol%	58 vol%	48,3 vol%
NH ₃	1,9 mg	0,66 mg	2 mg	2,45 mg	0,9 mg
K ⁺	1,9 mEq	2,5 mEq	3,1 mEq	2,9 mEq	4 mEq

C

C

PC

PC

Observation n° 4.

Monsieur BAD..., âgé de 61 ans est directement hospitalisé dans l'unité de réanimation pour coma post-hémorragique, à la suite d'une 4^{ème} hématomèse.

- L'examen clinique montre un malade dans un coma d'intensité moyenne, répondant aux stimulations fortes et présentant un foetor hépatique. Il existe une hépatomégalie modérée, pas de circulation collatérale.

- Au bout de 24 heures, le malade sort de son coma. Il est renvoyé dans le service de médecine au bout de 3 jours.

- Il sera réhospitalisé trois mois plus tard pour une nouvelle hématomèse, associée à une ascite et une circulation collatérale. Il sombrera dans un coma hépatique et décédera en quelques jours.

3 mois

	à l'arrivée	24° heure		1 ^{er} jour	21° jour	24° jour
pH	7,51	7,50		7,47	7,54	7,18
pCO ₂	35 mmHg	35 mmHg		37 mmHg	36 mmHg	19 mmHg
PO ₂	70 mmHg	73 mmHg		85 mmHg	65 mmHg	104 mmHg
CO ₂ tot.	62 vol%	61,2 vol%		60,8 vol%	68,8 vol%	16,5 vol%
NH ₃		1,5 mg		0,96 mg	1,32 mg	4,8 mg
K ⁺		3,2 mEq		3,5 mEq	3,6 mEq	5,7 mEq

C

C

N

C

C

Observation n° 5.

MONSIEUR LAN..., âgé de 75 ans est hospitalisé pour une ascite d'apparition récente chez un éthylique connu. A ceci, il faut associer un amaigrissement progressif et des vomissements.

- L'examen clinique montre une ascite de volume moyen, une circulation collatérale et une hépatomégalie. Les examens biologiques sont perturbés. La cirrhose sera confirmée par ponction biopsie hépatique.

L'ascite sera asséchée mais le malade sera réhospitalisé deux mois plus tard pour une seconde poussée.

	28 - VI - 69		28 - VIII - 69
pH	7,41		7,46
pCo ₂	34 mmHg		34 mmHg
Po ₂	94 mmHg		85 mmHg
Co ₂ tot.	48,7 vol%		54,5 vol%
NH ₃	0,95 mg		0,85 mg
K ⁺			4,2 mEq

N

N

Observation n° 6.

Madame MON..., âgée de 59 ans est hospitalisée en réanimation, venant de chirurgie, pour état septicémique et précoma hépatique. Il s'agit d'une cirrhotique, confirmée par ponction biopsie hépatique, qui vient de subir une cholécystectomie et ampullectomie.

- L'examen clinique montre une malade somnolente mais consciente.
- La série d'examens montre :

pH : 7,37 ; pCo₂ : 31 mmHg ; Po₂ : 78 mmHg.
 Co₂ total : 40,7 vol% ; NH₃ : 0,8 mg ; K⁺ : 3 mEq.

Observation n° 7.

Madame CAR..., âgée de 46 ans est hospitalisée pour troubles de la conscience.

- L'examen clinique montre une ascite avec circulation collatérale.

De nombreux angiomes stellaires. L'atteinte psychique est évidente, confusion et désorientation. En 24 heures elle va sombrer dans un coma vigile puis profond. La malade va décéder en 5 jours.

	1° jour	2° jour	3° jour
pH	7,49	7,44	7,40
pCO ₂	35 mmHg	46 mmHg	52 mmHg
PO ₂	50 mmHg	72 mmHg	62 mmHg
Co ₂ tot.	59,9 vol%	70,5 vol%	
NH ₃	1,8 mg	1,8 mg	
K ⁺	3,1 mEq	3,1 mEq	

PC

C

C

Observation n° 8.

Monsieur BER..., âgé de 70 ans est hospitalisé pour troubles de la conscience.

- Sur le plan clinique, il existe une volumineuse hépatomégalie, pas d'ascite, mais une circulation collatérale et de nombreux angiomes stellaires. Lors de son hospitalisation, il existe un simple ralentissement psychique avec une importante somnolence ; le malade va sombrer dans le coma, l'exitus se fera le 15^{ème} jour.

Une seule série d'examens a pu être retenu et se situe alors que le malade est dans un état précomateux.

pH : 7,5 ; pCO₂ : 32 mmHg ; PO₂ : 57 mmHg.
Co₂ total : 55,9 vol% ; NH₃ : 2,5 mg ; K⁺ : 3 mEq.

Observation n° 9.

Monsieur TOM..., âgé de 38 ans est hospitalisé directement en réanimation pour coma succédant à une hématomérose.

- L'examen clinique montre une hépatomégalie considérable, une hyperventilation, une discrète circulation collatérale sans ascite. Le malade est dans un coma profond, il est intubé et mis sous respirateur. Les examens biologiques sont très perturbés.

- Dès le 4^{ème} jour, il y a une amélioration, il est extubé. Il existe un retour progressif (24 heures) à la conscience.

- Le 6^{ème} jour le malade rechute ; son azotémie s'élève à 4 g., nécessitant une dialyse péritonéale. exitus le 8^{ème} jour.

	2° jour	3° jour	5° jour	6° jour	7° jour
pH	7,39	7,34	7,46	7,42	7,37
pCo ₂	21 mmHg	25 mmHg	24,5 mmHg	28 mmHg	24 mmHg
Po ₂	56 mmHg	70 mmHg	72 mmHg	66 mmHg	78 mmHg
Co ₂ tot.	28,8 vol%	30,8 vol%	39,2 vol%	40,9 vol%	31,6 vol%
NH ₃	2,3 mg	1,98 mg	1,85 mg	1,8 mg	
K ⁺	3,3 mEq	3,3 mEq	4,1 mEq	4,9 mEq	

Observation n° 10.

Monsieur SAU..., âgé de 58 ans est hospitalisé dans le service de médecine pour diarrhée et lame d'ascite.

- Sur le plan clinique, il existe une hépatomégalie avec une ébau-

che de circulation collatérale. Au point de vue neuropsychiatrique, le malade est strictement normal.

- Sur le plan biologique les examens sont perturbés, la cirrhose est confirmée par la ponction biopsie hépatique.

- La série d'examens pratiqués :

pH : 7,53 ; pCo₂ : 33 mmHg ; Po₂ : 64 mmHg.
Co₂ tot : 61,7 vol% ; NH₃ : 1,98 mg ; K⁺ : 3,7 mEq.

Observation n° 11.

Madame DUF..., âgée de 54 ans est hospitalisée pour ascite, oedème des membres inférieurs et subictère. L'hépatomégalie est importante. La cirrhose est confirmée par ponction biopsie hépatique.

- La série d'examens pratiqués :

pH : 7,52 ; pCo₂ : 35 mmHg ; Po₂ : 72 mmHg.
Co₂ tot. : 64 vol% ; NH₃ : 2,8 mg ; K⁺ : 3,2 mEq.

Observation n° 12.

Madame GOU..., âgée de 66 ans est hospitalisée en réanimation pour coma à la suite d'une hématomèse.

- L'examen clinique montre une malade dans un coma profond, en mydriase bilatérale et aréflexique ; le foie n'est pas palpable (la nécropsie confirmera le petit foie cirrhotique très dur). Il n'y a pas d'ascite, ni de circulation collatérale, tout juste un léger subictère.

- Dès le 3^{ème} jour, de profond, le coma deviendra vigile. Entre le 6^{ème} et le 7^{ème} jour, la malade retrouvera sa conscience, puis retombera dans le coma pour décéder le 12^{ème} jour.

	2° jour	3° jour	4° jour	5° jour	8° jour	10° jour
pH	7,59	7,44	7,51	7,44	7,43	7,40
pCo ₂	34 mmHg	38 mmHg	37 mmHg	42 mmHg	42,5 mmHg	40 mmHg
Po ₂	60 mmHg	50 mmHg	80 mmHg	63 mmHg	50 mmHg	50 mmHg
Co ₂ tot.	72,6 vol%	58,3 vol%	66,1 vol%	64,3 vol%	65,2 vol%	56,1 vol%
NH ₃	1,06 mg	1,25 mg	1,05 mg	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg
K ⁺	2,5 mEq	3 mEq	3,1 mEq	3,3 mEq	4,1 mEq	5,6 mEq

C

PC

N

N

C

C

Observation n° 13.

Monsieur VOY..., agé de 61 ans, ayant fait plusieurs hématémèses, a subi une anastomose porto-rénale, il est envoyé en réanimation en post opératoire.

- Sur le plan clinique, bon état général.
- La série d'examens pratiqués :

pH : 7,48 ; pCo₂ : 23 mmHg ; Po₂ : 65 mmHg.
 Co₂ total : 38,5 vol% ; NH₃ : 1 mg ; K⁺ : 4,6 mEq.

Observation n° 14.

Madame BEN..., agée de 50 ans est hospitalisée pour décompensation d'une cirrhose avec hématémèse.

- L'examen clinique montre une malade cachectique, avec une ascite

et une circulation collatérale. La conscience au début est normale, il existe une légère hypertonie et une "roue dentée". L'ammoniémie est normale, le bilan hépatique est très perturbé.

- A la 24^{ème} heure, la malade sombre dans un état précomateux qui disparaîtra dès le 2^{ème} jour.

- Le 5^{ème} jour réapparition des troubles de la conscience, de la "roue dentée", du foeter hépaticus. Enfin, coma profond, irréversible et exitus le 7^{ème} jour.

	1° jour	2° jour	5° jour
pH		7,55	7,52
pCo ₂		32 mmHg	34 mmHg
Po ₂		61 mmHg	52 mmHg
Co ₂ tot.		61 vol%	62,9 vol%
NH ₃	0,42 mg	0,3 mg	0,75 mg
K ⁺	3,5 mEq	4,7 mEq	4,9 mEq

PC

N

PC

Observation n° 15.

Monsieur HEN..., âgé de 59 ans est hospitalisé pour confusion mentale après anastomose porto-cave 2 mois auparavant.

- L'examen clinique montre une hépatomégalie, un subictère et un tremblement. Pas d'ascite. Conscience en fait bonne.

- La série d'examens pratiqués :

pH : 7,48 ; pCo₂ : 34 mmHg ; Po₂ : 78 mmHg.
Co₂ total : 57 vol% ; NH₃ : 1,6 mg ; K⁺ : 3,1 mEq.

Observation n° 16.

Monsieur CON..., hospitalisé pour une petite décompensation ascitique, (la seconde en l'espace de six mois). L'évolution est sans problème.

- Série :

pH : 7,46 ; pCo₂ : 33 mmHg ; Po₂ : 88 mmHg.
Co₂ total : 53 vol% ; NH₃ : 0,8 mg ; K⁺ : 3,1 mEq.

Observation n° 17.

Monsieur HOT..., agé de 67 ans est hospitalisé pour un précoma hépatique succédant à une hématomérose.

- L'examen clinique montre une hépatomégalie et une ascite. Le malade est désorienté, somnolent.

- La série d'examens montre :

pH : 7,46 ; pCo₂ : 34 mmHg ; Po₂ : 75 mmHg.
Co₂ total : 54,5 vol% ; NH₃ : 0,6 mg ; K⁺ : 5,1 mEq.

Observation n° 18.

Madame LAF..., âgée de 71 ans est hospitalisée pour décompensation ictéro-ascitique chez une éthylique.

- L'examen clinique montre une ascite, une circulation collatérale, un subictère et des troubles trophiques. La conscience est absolument normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,45 ; pCo₂ : 40 mmHg ; Po₂ : 70 mmHg.
Co₂ total : 62,8 vol% ; NH₃ : 0,6 mg ; K⁺ : 4,6 mEq.

Observation n° 19.

Madame GAY..., âgée de 43 ans, hospitalisée à la suite d'une chute. Il s'agit d'une éthylique connue.

- L'examen clinique est négatif en dehors d'une hépatomégalie et d'un léger tremblement. La conscience est normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,40 ; pCo₂ : 41 mmHg ; Po₂ : 95 mmHg.
Co₂ total : 58 vol% ; NH₃ : 0,75 mg ; K⁺ : 4,3 mEq.

Observation n° 20 :

Monsieur DOL..., âgé de 38 ans est hospitalisé pour une première poussée ascitique.

- L'examen clinique montre une hépatomégalie, une ascite et une circulation collatérale. La conscience est tout à fait normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,39 ; pCo₂ : 37,5 mmHg ; Po₂ : 102 mmHg.
Co₂ total : 51,4 vol% ; NH₃ : 0,5 mg ; K⁺ : 3,9 mEq.

Observation n° 21.

Madame CRE..., âgée de 36 ans est hospitalisée pour ascite et subictère.

- L'examen clinique montre une hépatomégalie, une ascite avec circulation collatérale, un oedème des membres inférieurs. La conscience est normale.

- La série d'examens pratiqués montre :

pH : 7,46 ; pCo₂ : 27 mmHg ; Po₂ : 85 mmHg.
Co₂ total : 43 vol% ; NH₃ : 2 mg ; K⁺ : 4,4 mEq.

Observation n° 22.

Madame BON..., âgée de 55 ans. Il s'agit d'une malade hospitalisée pour une raison absolument indépendante de sa cirrhose et à qui nous avons fait une série d'examens.

- Sur le plan clinique, il existe une hépatomégalie, un léger tremblement et un subictère.

- pH : 7,36 ; pCo₂ : 39 mmHg ; Po₂ : 40 mmHg.
Co₂ total : 50 vol% ; NH₃ : 0,8 mg ; K⁺ : 3,9 mEq.

Observation n° 23.

Madame LAG..., âgée de 43 ans est hospitalisée pour une décompensation ictéro-ascitique.

- Sur le plan clinique, il existe une hépatomégalie, une ascite sans circulation collatérale, un subictère, puis un ictère. La conscience est normale.

- La série d'examens pratiqués :

pH : 7,44 ; pCo₂ : 34 mmHg ; Po₂ : 80 mmHg.
Co₂ total : 52 vol% ; NH₃ : 1,7 mg ; K⁺ : 3,6 mEq.

Observation n° 24.

Monsieur BOU..., âgé de 63 ans est hospitalisé pour décompensation ascitique.

- Sur le plan clinique : ascite, circulation collatérale, la conscience est normale.

- La série pratiquée montre :

pH : 7,49 ; pCo₂ : 38 mmHg ; Po₂ : 60 mmHg.
Co₂ total : 65 vol% ; NH₃ : 1 mg ; K⁺ : 2,9 mEq.

Observation n° 25.

Madame MAG..., âgée de 57 ans est hospitalisée pour récurrence d'une ascite, après cinq ans.

- Sur le plan clinique : ascite, circulation collatérale, hépatomégalie. Sur le plan neurologique, on retrouve une hypotonie globale. La conscience est normale.

- La série pratiquée montre :

pH : 7,46 ; pCo₂ : 33 mmHg ; Po₂ : 60 mmHg.
Co₂ total : 52,9 vol% ; NH₃ : 1,2 mg ; K⁺ : 4,6 mEq.

Observation n° 26.

Madame ABA..., âgée de 57 ans est hospitalisée pour épistaxis, ascite et œdème des membres inférieurs.

- L'examen clinique montre en plus une hépatomégalie, une circulation collatérale. Sur le plan neurologique, il existe une légère hypertonie et des signes de polynévrite, la conscience est normale.

- La série pratiquée montre :

pH : 7,41 ; pCo₂ : 35 mmHg ; Po₂ : 65 mmHg.
Co₂ total : 50,3 vol% ; NH₃ : 0,7 mg ; K⁺ : 4,1 mEq.

Observation n° 27.

Monsieur FOU..., âgé de 51 ans, éthylique connu, a déjà été hospitalisé deux fois pour décompensation ascitique et encéphalopathie porto-cave. La troisième hospitalisation, en septembre 1970, est due à une nouvelle poussée.

- Sur le plan clinique on retrouve une ascite, le foie est non palpable. Le malade est obnubilé, présente quelques signes extra-pyramidaux. La conscience redeviendra normale en 48 heures.

	1° jour	3° jour
pH	7,52	
pCo ₂	22 mmHg	25 mmHg
Po ₂	85 mmHg	70 mmHg
Co ₂ tot.	40,3 vol%	41,8 vol%
NH ₃	2 mg	1 mg
K ⁺	3,9 mEq	3,4 mEq

PC

N

Observation n° 28.

Monsieur DEC..., âgé de 70 ans, cirrhotique exploré deux ans auparavant est hospitalisé pour un ictère.

- Sur le plan clinique on retrouve une hépatomégalie, une ascite de moyenne importance et un affaiblissement de l'état général.

Le malade est somnolent, légèrement obnubilé ; progressivement, il sombrera dans un état précomateux qui va régresser le 3^{ème} jour ; malheureusement,

après quelques jours le malade tombera dans un coma profond et décédera.

	1° jour	2° jour	4° jour
pH	7,54	7,48	7,46
pCo ₂	26 mmHg	32 mmHg	28 mmHg
Co ₂	62 mmHg	63 mmHg	60 mmHg
Co ₂ tot.	49,6 vol%	53,5 vol%	44,7 vol%
NH ₃	1,5 mg	1,8 mg	1,2 mg
K ⁺	4,1 mEq	3,5 mEq	4,8 mEq

PC

PC

N

Observation n° 29.

Madame AND..., âgée de 60 ans hospitalisée pour décompensation ascitique. Le bilan de la cirrhose ayant été fait 2 mois auparavant.

- Sur le plan clinique, ascite, oedème des membres inférieurs avec placards purpuracés. La conscience est normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,49 ; pCo₂ : 31 mmHg ; Po₂ : 75 mmHg.
Co₂ total : 52,9 vol% ; NH₃ : 1,5 mg ; K⁺ : 3,4 mEq.

Observation n° 30.

Madame REN..., âgée de 61 ans est hospitalisée pour une première décompensation.

- Sur le plan clinique : angiomes stellaires, ictère, ascite et circulation collatérale, le foie est petit et dur. La conscience est normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,53 ; pCo₂ : 34 mmHg ; Po₂ : 56 mmHg.
Co₂ total : 63,7 vol% ; NH₃ : 1 mg ; K⁺ : 4,2 mEq.

Observation n° 31.

Monsieur AUB..., âgé de 59 ans est hospitalisé pour asthénie et anorexie.

- Sur le plan clinique, un ictère s'installe progressivement. Il existe une ascite et une hépatomégalie. Les examens biologiques perturbés associés à la clinique confirment la cirrhose. La conscience est normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,49 ; pCo₂ : 29 mmHg ; Po₂ : 81 mmHg.
Co₂ total : 49,6 vol% ; NH₃ : 1,2 mg ; K⁺ : 3,7 mEq.

Observation n° 32.

Monsieur VAL..., âgé de 47 ans. Décompensation avec ascite, oedème des membres inférieurs ; ni flapping, ni hypertonie. La conscience est normale.

- La série d'examens montre :

pH : 7,47 ; pCo₂ : 39 mmHg ; Po₂ : 75 mmHg.
Co₂ total : 61,2 vol% ; NH₃ : 1,1 mg ; K⁺ : 3,1 mEq.

Observation n° 33.

Monsieur MAG., âgé de 55 ans : hémorragie digestive, chez un cirrhotique,

tombé immédiatement dans un coma profond. Exitus en 24 heures.

- La série d'examens montre :

pH : 7,5 ; pCo₂ : 25 mmHg ; Po₂ : 40 mmHg.
Co₂ total : 43,8 vol% ; NH₃ : 3,2 mg ; K⁺ : 4,6 mEq.

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

Abréviations.

O.M.I. Oedème des membres inférieurs.
C.C. Circulation collatérale.
H.T.P. Hypertension portale.
P.B.H. Ponction biopsie hépatique.

N°	Age	Sexe	Raison Hospitalisation	Clinique	Diagn. sur:	Passage en C.H.	Evolution
1	48	M	Troubles de la conscience	Hépatomégalie Ascite Subictère	Nécropsie	oui	décès
2	77	F	Troubles de la conscience	Hépatomégalie Ictère franc	Nécropsie	oui	décès
3	48	F	Epanchement pleural	Hépatomégalie Ascite O.M.I.	P.B.H.	oui	décès
4	61	M	1) Hémorragie digestive	Hépatomégalie	Clinique Biologie	oui	
			2) Hémorragie digestive	+ Ascite et C.C.	Necropsie	oui	décès
5	75	M	Anorexie et ascite	Hépatomégalie Ascite C.C.	P.B.H.	non	
6	59	F	Pré. C.H. post cholecystectomie		P.B.H.	non	
7	46	F	Troubles de la conscience	Hépatomégalie ascite C.C.	Nécropsie	oui	décès
8	70	M	Troubles de la conscience	Hépatomégalie C.C.	Nécropsie	oui	décès
9	38	M	Hémorragie digestive	Hépatomégalie C.C.	P.B.H.	oui	décès
10	58	M	Diarrhée	Hépatomégalie Ascite C.C.	P.B.H.	non	
11	54	F	Subictère, ascite	Hépatomégalie Ascite C.C. Subictère O.M.I.	P.B.H.	non	
12	66	F	Hémorragie digestive	Subictère	Nécropsie	oui	décès
13	61	M	Hémorragie digestive	H.T.P.	P.B.H.	non	
14	50	F	Hémorragie digestive	Ascite C.C. Ictère H.T.P.	Nécropsie	oui	décès
15	59	M	Troubles de la conscience	Hépatomégalie Subictère	Clinique Biologie	non	
16	55	M	Ascite	Hépatomégalie Ascite C.C. Subictère	P.B.H.	non	
17	67	M	Hémorragie digestive	Hépatomégalie	Biologie Clinique		décès

N°	Age	Sexe	Raison Hospitalisation	Clinique	Diagn. sur :	Passage en C.H.	Evolution
18	71	F	Ascite + O.M.I.	Ascite O.M.I.	Nécropsie		décès
19	43	F	Malaise → chute	Hépatomégalie	P.B.H.	non	
20	38	M	Ascite	Hépatomégalie Ascite + C.C.	P.B.H.	non	
21	36	F	Hémorragie digestive	Hépatomégalie Ascite + C.C. Subictère O.M.I.	P.B.H.	non	
22	55	F	Indépendante, cirrhose	Hépatomégalie Subictère	Biologie Clinique	non	
23	43	F	Décompensation ictéro-ascitique	Hépatomégalie Ascite Ictère	Biologie Clinique	non	
24	63	M	Ascite	Ascite + C.C.	Biologie Clinique	non	
25	57	F	Ascite	Hépatomégalie Ascite + C.C.	P.B.H.	non	
26	57	F	Epistaxis, Ascite	Ascite + C.C. O.M.I.	P.B.H.	non	
27	51	M	Troubles de la conscience	Ascite	B et C. P.B.H. blan- che	non	
28	70	M	Ictère	Hépatomégalie Ascite Ictère	Biologie Clinique	oui	décès
29	60	F	Subictère, Ascite	Ascite Subictère O.M.I.	Biologie Clinique		
30	61	F	Décompensation ictéro-ascitique	Petit foie Ascite + C.C. Ictère	Biologie Clinique		
31	59	M	Asthénie, Anorexie	Hépatomégalie Ascite Ictère	Biologie Clinique		
32	47	M	Décompensation ascitique	Ascite O.M.I.	Biologie Clinique		
33	55	M	Hémorragie digestive	Hépatomégalie	Nécropsie	oui	décès

R E S U L T A T S e t D I S C U S S I O N

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
NH ₃	0,96	0,85	0,8	1,8	1,98	2,8	1,05	0,9	1	0,3	1,6	0,8	0,6	0,75	0,5
pH	7,47	7,46	7,37	7,42	7,53	7,52	7,51	7,44	7,48	7,55	7,48	7,46	7,45	7,4	7,39
pCo ₂	37	34	31	28	33	35	37	42	23	32	34	33	40	41	37,5
Co ₂ T.	61	54,5	40,7	40,9	61,7	64	66,1	64,3	38,5	61	57	53	62,8	58	51,4
K+	3,5	4,2	3	4,9	3,7	3,2	3,1	3,3	4,6	4,7	3,1	3,1	4,6	4,3	3,9

	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
NH ₃	2	0,8	1,7	1	1,2	0,7	1,5	1,2	1,5	1	1,2	1,1
pH	7,46	7,36	7,44	7,49	7,46	7,41	7,48	7,46	7,49	7,53	7,49	7,47
pCo ₂	27	39	34	38	33	35	25	28	31	34	29	39
Co ₂ T.	43	50	52	65	52,9	50,3	41,8	44,7	53	63,7	49,6	61,2
K+	4,4	3,9	3,6	2,9	4,6	4,1	3,4	4,8	3,4	4,2	3,7	3,1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
NH ₃	2,45	0,9	1,8	2,5	1,85	1,25	0,75	0,6	2	1,5	1,8
pH	7,53	7,51	7,49	7,5	7,46	7,44	7,52	7,46	7,52	7,54	7,48
pCo ₂	31	27	35	32	24,5	38	34	34	22	26	32
Co ₂ T.	58	48,3	59,9	55,9	39,2	58,3	63	54,5	40,3	49,6	53,5
K+	2,9	4	3,1	3	4,1	3	4,9	5,1	3,9	4,1	3,5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
NH ₃	3,2	3,6	1,3	1,15	0,66	2	1,5	1,32	1,8	2,3	1,98	1,06	0,9	0,9	3,2
pH	7,5	7,45	7,5	7,56	7,58	7,55	7,5	7,54	7,44	7,39	7,34	7,59	7,43	7,4	7,5
pCo ₂	27	33,5	33	35	32	29	35	36	46	21	25	34	43,5	40	25
Co ₂ T.	47,2	52,5	52,5	69,9	67	56,7	61	68,8	70,5	28,8	30,8	72,6	65,2	56	43,8
K+	3	3,6	3,7	2,5	2,5	3,1	3,2	3,6	3,1	3,3	3,3	2,5	4,1	5,6	4,6

Tableau I

PREMIERS RESULTATS CLINIQUES

- Dans un premier temps, nous avons regroupé sur un tableau (I) tous les chiffres obtenus en prenant soin de bien individualiser les trois groupes.

- Dans un deuxième temps, les valeurs du pH, de la $p\text{Co}_2$ et du Co_2 total plasmatique ont été reportées sur le diagramme de Davenport. Il s'agit d'une représentation graphique de l'équation de Henderson - Hasselbach, ce qui facilite l'interprétation des désordres de l'équilibre acide-base.

Le pH est porté en abscisse et le taux de Co_2 total plasmatique en ordonnée. Les courbes isobares représentent le lieu des points ayant la même tension partielle de Co_2 .

Nous considérerons donc trois diagrammes, chacun correspondant à un état clinique.

Le diagramme a été divisé en six secteurs, chacun de ces secteurs correspondant à un trouble de l'équilibre acide-base.

Les trois variétés d'alcalose : - Respiratoire,
- Mixte,
- Métabolique.

Les trois variétés d'acidose : - Respiratoire,
- Mixte,
- Métabolique.

(Diagramme 1.)

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

CO₂ total plasma

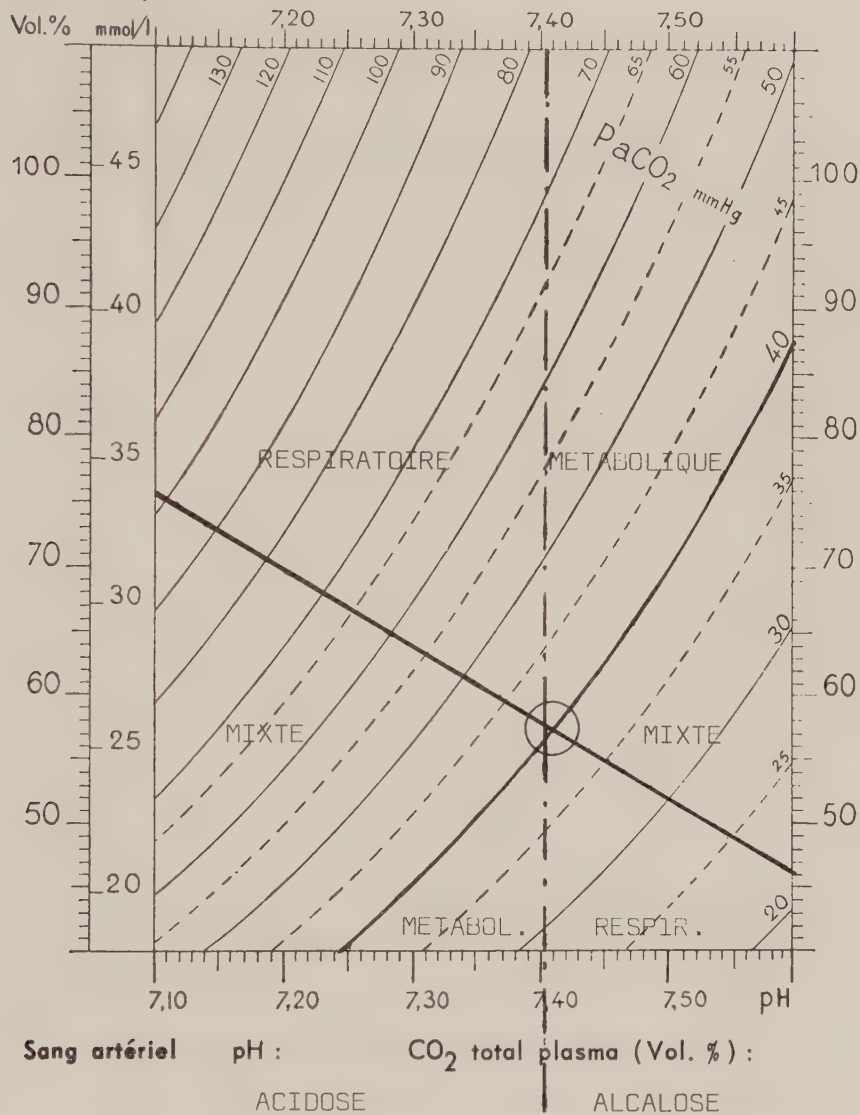


Diagramme 1.

CO₂ total plasma

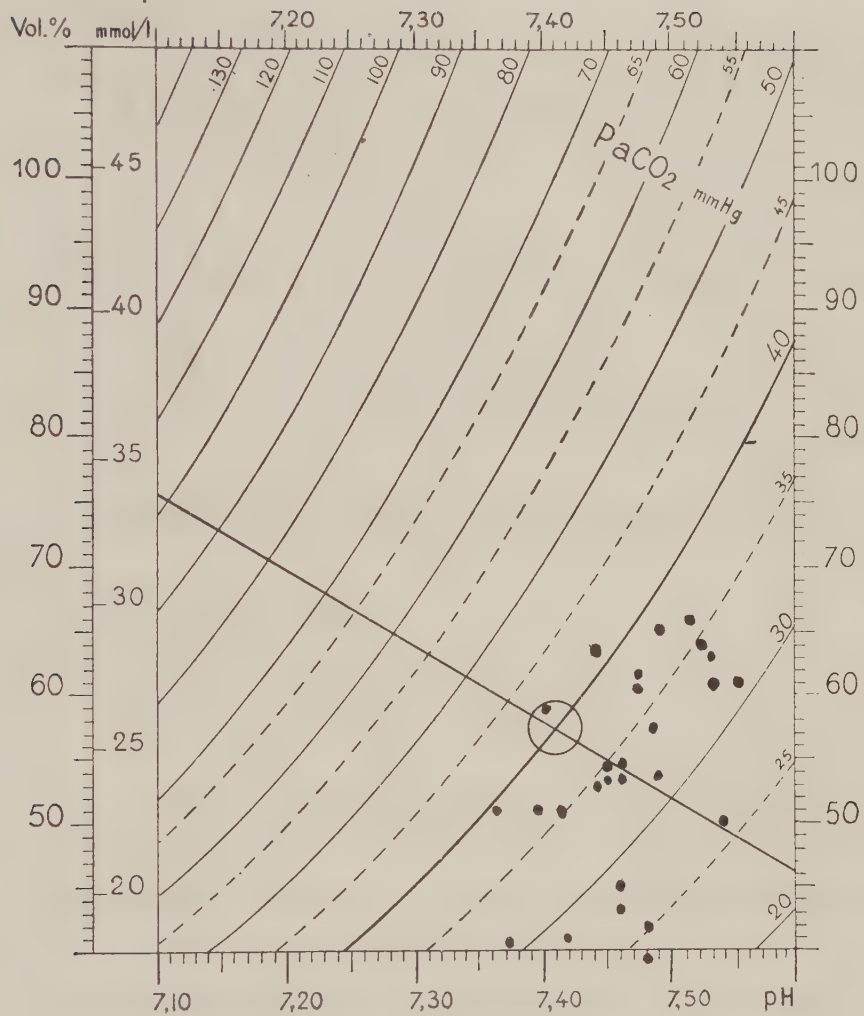


Diagramme 2.

1. - Dosages du premier stade : Normal (Diagramme 2.)

	Nb	%
Alcalose respiratoire	11	40,7 %
Alcalose mixte	5	18,5 %
Alcalose métabolique	5	18,5 %
Normaux	6	22,2 %
dont 3 Alc. resp. compensées		12 %
2 Acid. métab. comp.		7,4 %

Il existe une grande dispersion des 3 valeurs considérées le :

pH varie de 7,37 à 7,53.

pCo₂ varie de 23 à 42 mmHg.

Co₂ T. varie de 38,5 à 66 volumes %.

Les études statistiques que nous reprendrons plus loin donnent un $\bar{x}$ de :

7,46 pour le pH.

33,7 mmHg pour la pCo₂.

54,15 vol% pour le Co₂ T.

Le tableau ci-dessus représente le pourcentage des troubles de l'équilibre acido-basique.

L'alcalose, qu'elle soit mixte ou gazeuse, représente plus de 75 % des cas.

Les dosages normaux, chez des sujets de ce stade, ne représentent que 22,2 % des cas. De plus, parmi ces dosages normaux, il existe 12 % d'alcalose gazeuse compensée et 7,4 % d'acidose métabolique compensée.

2. - Dosages du deuxième stade : P.C. (Diagramme 3.)

	Nb	%
Alcalose respiratoire	6	54,5 %
Alcalose mixte	5	45,5 %

CO₂ total plasma

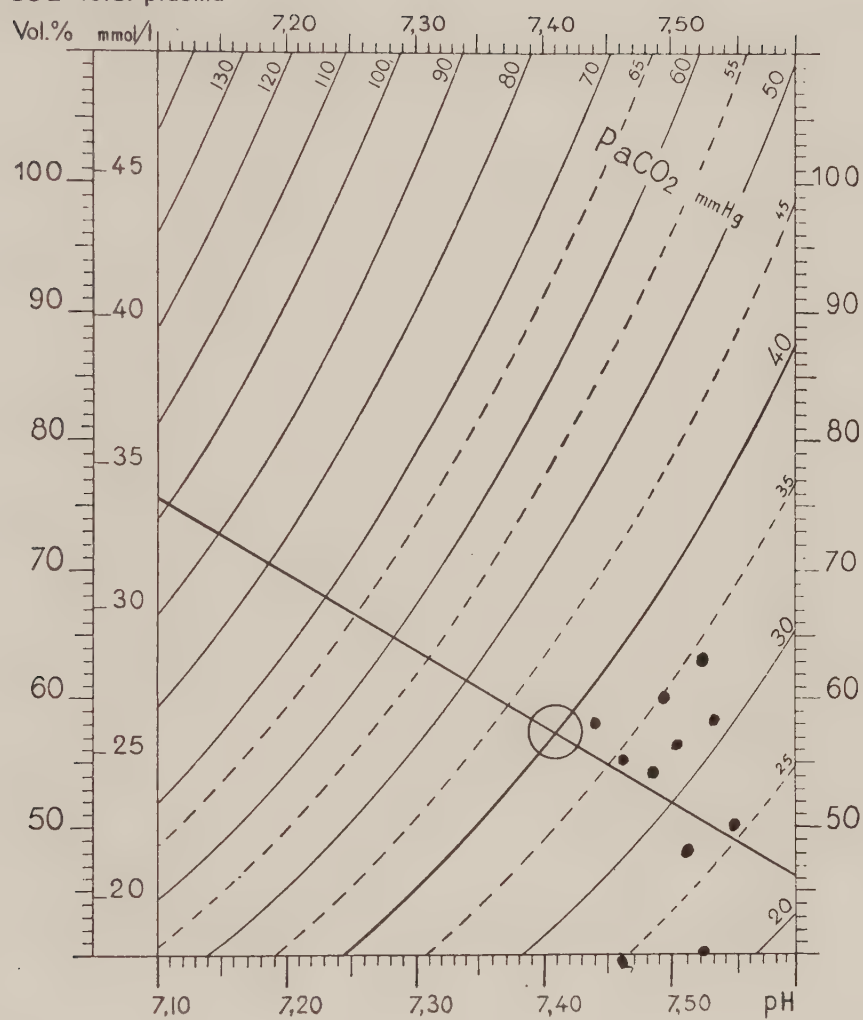


Diagramme 3.

CO₂ total plasma

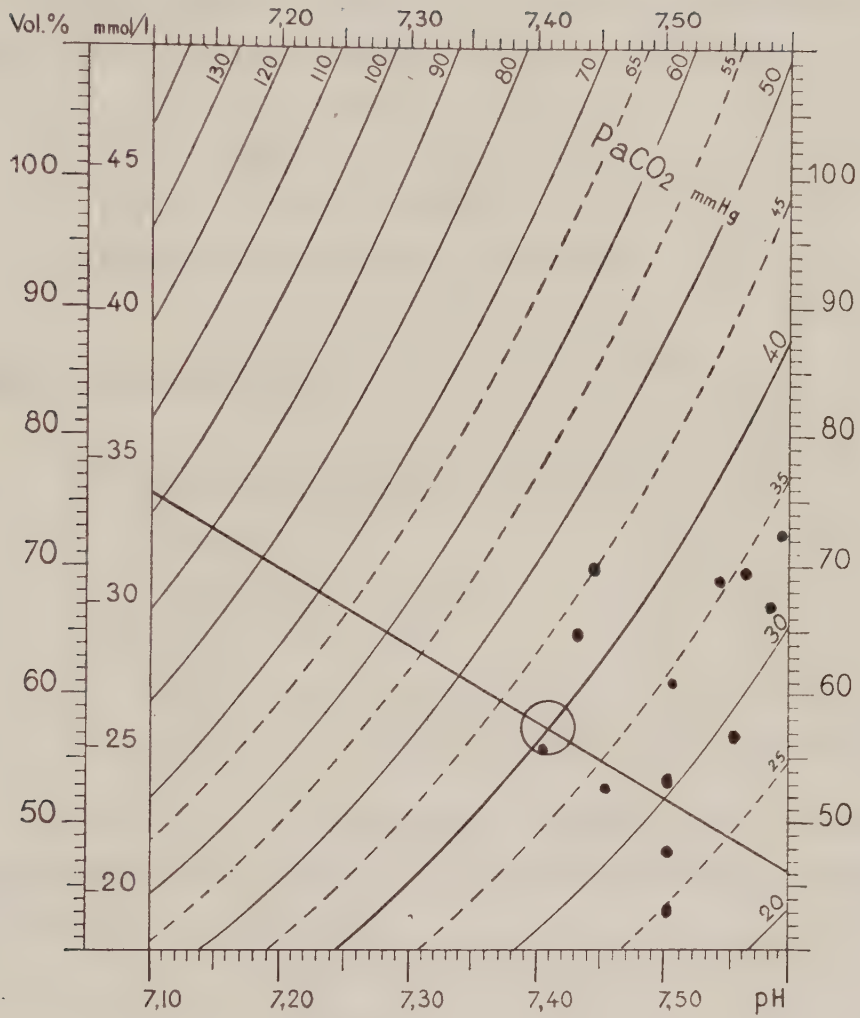


Diagramme 4.

La dispersion est moins grande que pour la série précédente :

pH varie de 7,44 à 7,54.

pCo₂ varie de 22 à 38 mmHg.

Co₂ T. varie de 39 à 60 volumes %.

Il faut cependant noter que le nombre de prélèvements est aussi moins important. La moyenne générale de cette série est :

7,495 pour le pH.

30,5 mmHg pour la pCo₂.

52,8 vol% pour le Co₂ T.

L'alcalose représente 100 % des cas.

3. - Dosage du troisième stade : C. (Diagramme 4.)

	Nb	%
Alcalose respiratoire	4	26 %
Alcalose mixte	6	39 %
Alcalose métabolique	2	14 %
Acidose métabolique	1	7 %
Normaux	2	14 %
dont Acid. mét. compensée 1.		

Il est à noter que dans cette dernière série, un malade présente une acidose métabolique. Nous attribuons cette dernière à une hémorragie digestive importante et récente.

pH varie de 7,34 à 7,59.

pCo₂ varie de 21 à 46 mmHg.

Co₂ T. varie de 28,8 à 72,6 vol%.

La dispersion est donc encore plus grande que pour les stades précédents. La moyenne générale de cette série est :

7,485 pour le pH.

33 mmHg pour la pCo₂

56,2 vol% pour le Co₂ T.

Nous trouvons donc :

77,7 % de sujets en alcalose chez nos patients du stade N.			
100	%	d°	PC.
79	%	d°	C.

Comparaison de nos résultats avec ceux de
différents auteurs

Tous sont d'accord pour affirmer la prédominance de l'alcalose respiratoire.

- REINICKE (73), a étudié les gaz du sang chez 17 cirrheses en dehors du coma. Il a retrouvé 9 cas d'alcalose gazeuse, soit 52 %. Si nous comparons ces résultats aux nôtres :

- Nous retrouvons 40,7 % d'alcalose respiratoire au stade N. Mais nous pouvons y ajouter 12 % d'alcalose compensée ;

- Si nous comparons l'ensemble de nos stades N et P.C. (qui sont en dehors du coma) nous retrouvons 45 % d'alcalose respiratoire.

- TRAISSAC (93), a étudié 135 malades cirrhotiques confirmés, et, pratiqué 232 mesures.

1. Malades au stade N.

Il a retrouvé une alcalose dans plus de 70 % des cas, cependant il a subdivisé ce stade en trois parties :

- Cirrhose compensée : résultats variables et dispersions individuelles.

- Au décours d'une hémorragie digestive :

Alcalose respiratoire 20,4 %

Alcalose mixte 24,1 %

Alcalose métabolique 7,4 %

Acidose métabolique 27,7 %

- Au décours d'une poussée ascitique :

Alcalose respiratoire 80 %

Acidose métabolique 9,6 %

Acidose mixte

2. Malades au stade P.C.

Il a retrouvé 90 % d'alcalose dont :

Alcalose respiratoire : 23,8 %

Alcalose mixte : 45,4 %

Alcalose métabolique : 19,6 %

3. Malades au stade C.

Il a retrouvé :

Alcalose respiratoire : 35,2 %

Alcalose mixte : 47,1 %

Alcalose métabolique : 5,9 %

- CARFANGO et coll. (28). Sur 8 comas, ils observent 5 alcaloses respiratoires, soit 62,5 % des cas.

- THYOR et coll. (95), sur 32 cas de coma hépatique d'étiologie variable, retrouvent 53 % d'alcalose respiratoire. Ils notent que les chiffres les plus bas de pH ont été retrouvés de deux à quatorze heures avant la mort. Ceci est aussi notre cas. Mais nous ne les avons pas retenus, considérant qu'il s'agit d'un phénomène pre mortem très fréquemment rencontré.

- LEFEVRE A. (59) note 71 % d'alcalose en coma hépatique.

- STAHL et coll., notent chez 54 malades au stade précoma et 18 au stade coma

dont l'étiologie est variable :

- Stade P.C. Alcalose respiratoire 55 %
 Alcalose mixte 38 %
 Alcalose métabolique 13 %
- Stade C. Alcalose respiratoire 66 %
 Alcalose mixte 22 %
 Alcalose métabolique 16,6 %

- VANAMEE et coll. (97), rencontrent une alcalose respiratoire partiellement compensée par une acidose métabolique dans 75 % des cas de coma hépatique d'étiologie variable.

TABLEAU RECAPITULATIF

TABLEAU RECAPITULATIF															
	Traissac			Reinicke	Carfango	Thyor		Lefèvre	Stahl		Vanamée		Nos résultats		
	N	PC	C	N	C	PC	C	C	PC	C	PC	C	N	PC	C
Al. Res.		23,8%	35,2%	52%	62,5%	61%	53,1%	71%	55%	66%	77%	75%	40,7%	54,5%	26%
Al. Mix.	70%	45,4%	47,1%			26%	18,7%		38,8%	22%	11%	15%	18,5%	45,5%	39%
Al. Mét.		19,6%	5,9%			13%	18,7%		3,7%				18,5%		14%
Ac. Res.															
Ac. Mix.															
Ac. Mét.	9,6%	4,5%							1,8%	16,6%	5,5%	10%	3,7%		7%
Normaux		4,5%					6,2%						18,5%		14%

L'alcalose respiratoire

En ce qui concerne le stade coma, la cause immédiate en est l'hyperventilation. Ceci est beaucoup moins évident pour le premier stade puisque le malade dans la majorité des cas, n'hyperventile pas cliniquement.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette alcalose :

1. L'anoxie.

La fréquence d'une désaturation de l'oxygène du sang, augmentant avec la gravité de la maladie, a été mise en évidence par SNELL (85), puis BENHAMOU (11), HEINEMANN (47), IMLER (50), TRAISSAC (93 - 94). Les causes de cette désaturation, longuement recherchées (13 - 47), ne sont guère satisfaisantes et ne suffisent pas à expliquer son ampleur chez le cirrhotique.

La baisse de la $p\text{CO}_2$, associée à la désaturation en oxygène, sont habituellement expliquées par la contamination veineuse du sang artériel. Ces shunts artério-veineux peuvent être pulmonaires, mais aussi, porto-veines pulmonaires.

Certains sont physiologiques, mais anormalement perméables, les autres créés par l'hypertension portale s'ouvriraient :

- Grâce à des facteurs hormonaux (hydrocortisones oestrogènes) en excès sous l'influence de l'insuffisance hépatique.

- Grâce à une substance vasodilatatrice libérée par le foie. TRAISSAC et coll. (93).

Quelles que soient les hypothèses, le rôle de l'hypoxie dans le déterminisme de l'alcalose respiratoire est probablement restreint.

2. Stimulation des centres respiratoires par des produits toxiques, à savoir l'ammoniaque.

ROBERTS et coll. (74) ont démontré que la perfusion d'acétate d'ammonium déclenche une hyperventilation chez l'animal. Chez l'homme, les expé-

riences sont beaucoup moins concluantes. TYOR (96), IMLER (49).

La plupart des auteurs ne trouvent pas, sur le plan clinique, de corrélation entre les troubles de l'équilibre acido-basique et l'ammoniémie. IMLER (49), LEFEVRE (56), SCHWARTZ (81), TRAISSAC (94), THYOR (95), WARRENS (100). Mais VANAMEE (97), estime l'association alcalose respiratoire hyperammoniémie particulière au coma, de même CASEY (30), retrouve une corrélation entre l'ammoniémie et le pH. Nous reverrons ce problème à propos des rapports entre l'équilibre acido-basique et l'ammoniémie, page 66 .

ETUDES STATISTIQUES

- ASPECT THEORIQUE DES OUTILS STATISTIQUES

Les enseignements d'ordre statistique qui ont pu être tirés des observations cliniques ont nécessité l'application de diverses techniques que nous nous proposons d'expliquer brièvement.

Il ne sera fait mention que des résultats des techniques employées.

I. Test sur les moyennes

Avant tout autre traitement statistique, il est intéressant de "tester" si nos différents échantillons sont représentatifs d'une population saine ou, au contraire, subissent des désordres significatifs.

Aussi, avons nous effectué un test de Student sur les moyennes des différents paramètres (pH, $\bar{p}CO_2$, CO_2 total, NH_3 et K^+) et ce, dans chaque groupe de cas clinique (Normal, précoma, coma).

Le test de Student.

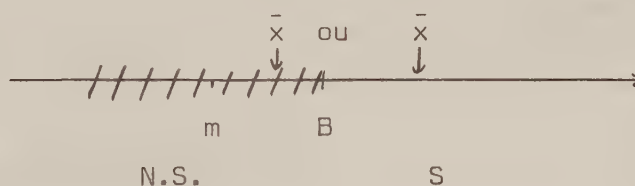
Le test de Student permet, compte tenu de la taille et de l'écart-type d'un échantillon, de voir si sa moyenne est significativement supérieure (ou inférieure) à celle d'une population mère dont il est censé être issu. A cette fin le test révèle une limite B., qui dépend de la moyenne de la population mère, de la taille et de l'écart-type de l'échantillon et d'un seuil de confiance que l'on fixe en général à 95 %.

- Premier cas

Il s'agit de savoir si la moyenne d'échantillons ($\bar{x}$) est significativement supérieure à la moyenne de la population mère (m).

Si la moyenne d'échantillon est inférieure à la limite B, le test est non significatif (N.S.)

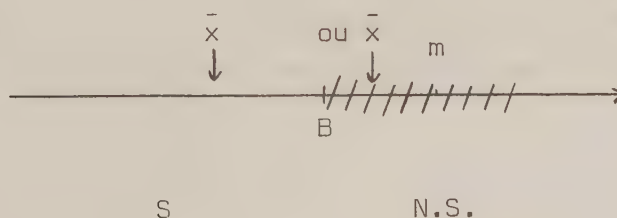
Si la moyenne d'échantillon est supérieure à la limite A, on conclue que cette moyenne d'échantillon est significativement supérieure (S) à celle de la population mère.



- Deuxième cas

Il s'agit de savoir si la moyenne d'échantillons ($\bar{x}$) est significativement inférieure à la moyenne de la population mère (m).

Les conclusions sont les mêmes, mais inverses.



- Formulation mathématique.

n : taille de l'échantillon.

x_i : nombre d'observations de l'échantillon.

$\bar{x}$: $\sum \frac{x_i}{n}$ = moyenne de l'échantillon.

s : $\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$ = écart-type de l'échantillon.

m : moyenne de la population mère.

t_α : valeur d'une variable de Student au seuil de confiance α .

1^{er} cas : $A = m + t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}}$

si $\bar{x} > A$: moyenne d'échantillons significativement supérieure (S).

si $\bar{x} < A$: moyenne d'échantillons non significativement supérieure (N.S.)

2^o cas : $A = m - t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}}$

si $\bar{x} > A$: moyenne d'échantillons significativement inférieure (S).

si $\bar{x} < A$: moyenne d'échantillons non significativement inférieure (N.S.)

Application à notre cas particulier.

La population mère est celle des individus sains, c'est-à-dire, celle dont les paramètres (pH, $p\text{CO}_2$, CO_2 total, NH_3 et K^+) ont des moyennes normales.

Il s'agit de savoir si les moyennes des paramètres des individus observés sont significativement supérieures (ou inférieures selon le cas) aux moyennes normales. Ces tests permettent ainsi de confirmer (ou d'infirmer) l'hypothèse selon laquelle les individus observés ont des paramètres anormaux.

II. Le coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation est un indicateur de la plus ou moins grande dépendance de deux variables aléatoires entre elles.

- Si X et Y sont les variables dont on connaît les séries représentatives,
- Si $\text{cov}(X,Y)$, $\text{var}(X)$, $\text{var}(Y)$ sont respectivement la covariance de X et de Y, la variance de X et la variance de Y, le coefficient de corrélation $|r|$ est donné par la formule :

$$|r| = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sqrt{\text{var}(X)} \sqrt{\text{var}(Y)}}$$

- Ce nombre, qui varie entre -1 et +1, possède la caractéristique suivante :
 - . plus $|r|$ est près de 0, moins la dépendance entre les variables est significative.
 - . plus $|r|$ est près de 1, plus cette dépendance est grande.
 - . A la limite $|r| = 1$ signifie qu'il existe une relation physique (et non plus seulement statistique) entre les variables.

Application à notre cas particulier.

On dispose pour chacun des trois stades étudiés (N. P.C. C.) d'un échantillon de valeurs, et ce, pour chaque paramètre (pH, pCO_2 , CO_2 total, NH_3 et K^+)

On peut donc considérer ces paramètres comme des variables aléatoires (X, Y, Z,...) et chercher la corrélation qu'il y a entre elles prises deux à deux : NH_3 - pH, pH - pCO_2 , etc...

Ceci est d'un intérêt certain, si l'on veut déceler des variations

liées des paramètres étudiés.

On a donc effectué ces calculs pour chacun des trois stades, calculs que l'on retrouvera au chapitre suivant.

III. Le test du coefficient de corrélation

Il est à noter que les résultats trouvés sur les corrélations ne sont pas d'un grand secours, si l'on ne teste pas la signification de ceux-ci. Une corrélation de 0,5 observée sur un échantillon de 11 personnes peut ne pas être significative, alors que la même corrélation observée sur 27 personnes peut l'être. Autant dire que l'effectif de l'échantillon influe sur la conclusion à tirer des corrélations calculées.

Le test consiste à comparer la valeur absolue du coefficient de corrélation $|r|$ à une formule où se trouvent :

- l'effectif de l'échantillon : n .
- la variable de Student au seuil de 95 % et à $n - 1$ degrés de liberté : $t_{\alpha}(n - 1)$.

(Ceci implique des hypothèses sur la normalité de la population mère que l'on supposera vérifiées.)

$$\text{- si } |r| > \frac{t_{\alpha}(n - 1)}{\sqrt{n - 2 + t_{\alpha}(n - 1)^2}}$$

test positif, c'est à dire qu'il y a une influence réelle des variables l'une sur l'autre.

$$\text{- si } |r| < \frac{t_{\alpha}(n - 1)}{\sqrt{n - 2 + t_{\alpha}(n - 1)^2}}$$

on ne peut conclure à une influence significative.

L'application au cas considéré consistera simplement à effectuer ce test pour chacun des coefficients de corrélation trouvés.

IV. La régression

Le coefficient de corrélation, comme nous l'avons vu précédemment, renseigne sur la plus ou moins forte liaison qui existe entre deux variables X et Y. Il renseigne aussi, par son signe, sur le sens de variation de la liaison.

si $r > 0$, Y croît en fonction de X
si $r < 0$, Y décroît en fonction de X

Si l'on approfondit le problème, il est possible d'essayer de visualiser cette variation.

On peut, par exemple, chercher à savoir si une droite de la forme $Y = aX + b$ est susceptible de représenter le nuage de points (X, Y).

Dans ce but on emploie "la méthode des moindres carrés" :

- On considère que chaque point (X, Y) du nuage vérifie la relation :

$$Y = aX + b + E$$

ou E représente la distance de chaque point à la droite $Y = aX + b$.

- On cherche à minimiser ces distances E, c'est-à-dire en fait la somme de leur carrés $\sum E^2$ et l'on obtient une estimation

- . de la pente a,
- . de l'ordonnée à l'origine b.

- On trouve ainsi la droite qui représente "au mieux" le nuage de points. C'est la régression linéaire.

On aurait pu chercher une régression curviligne ou linéaire multiple. On peut en fait se contenter d'une explication linéaire lors d'une première approche.

Application à notre cas particulier.

On a procédé systématiquement à l'étude des régressions des variables

(pH, $p\text{Co}_2$, Co_2 total, NH_3 et K^+) entre elles pour chacun des trois stades et ce, à l'exclusion des redites.

Par exemple, ayant étudié la régression de pH en fonction de NH_3 , on n'a pas pris en considération la régression NH_3 , fonction de pH.

Les résultats se trouvent consignés dans le chapitre suivant.

V. Remarque sur les tests

Les seuils de signification employés sont à 95 %. On aurait aussi bien pu choisir 90 % ou 98 %. Il nous a semblé que 5 % d'erreur admise reflétait bien la réalité et était un bon compromis entre un seuil trop lâche (90 %) et un seuil trop contraignant (99 %).

Références bibliographiques

CLARK C. and SCHKADE L.L.

Statistical methods for bussiness decisions.

South-western publishing Co. 1969.

FOURGEAUD C.

Statistiques. Licence ès-Sciences Economiques. 2° et 3° années.

Librairie Dey, 1966.

GIRSCHIG R.

Cours de statistiques.

Bibliothèque Ecole Centrale des Arts et Manufactures.

MORICE E. et CHARTIER F.

Méthodes Statistiques. Tome II (Analyse statistique). I.N.S.E.E. 1954.

PEYRUDE J.L. et ALBIGES B.

Thèse de fin d'études - 1969.

Bibliothèque Ecole Centrale des Arts et Manufactures.

- RESULTATS ET DISCUSSIONS STATISTIQUES

Le point de départ de l'étude statistique est constitué par le tableau synthétique des mesures biologiques I.

Nous nous proposons d'examiner successivement les résultats obtenus du test des moyennes, de la régression et du coefficient de corrélation.

I. Le test des moyennes

On a consigné dans le tableau II, selon les stades et selon les différents paramètres (NH_3 - pH - pCO_2 - CO_2 T. - K^+).

- Les moyennes des échantillons $\bar{x}$.
- Le seuil du test B.
- Les signes $<$ ou $>$ selon que la moyenne est significativement inférieure à la moyenne d'individus sains ou significativement supérieure

	N			P.C.			C			moyennes saines
	$\bar{x}$	B		$\bar{x}$	B		$\bar{x}$	B		
NH ₃	1,17	0,5	>	1,58	0,5	>	1,79	0,5	>	0,5 mg‰
pH	7,46	7,4	>	7,495	7,4	>	7,485	7,41	>	7,38
pCo ₂	33,7	38,3	<	30,5	37	<	33	37	<	40 mmHg
Co ₂ T.	54,15	55,2	<	52,8	54	<	56,2	53	NS	58 vol%
K ⁺	3,81	4,3	<	3,8	4,1	<	3,5	4,1	<	4,5 mEq‰

Tableau II.

Cette étude prouve qu'il existe une différence significative entre pratiquement toutes les moyennes observées et celles d'individus normaux.

- On constate que l'ammoniémie a des moyennes significativement supérieures à la normale et ceci indépendamment des trois stades considérés.

- Il en est de même pour le pH.

- En ce qui concerne la pCo₂, le Co₂ total et la kaliémie, les moyennes observées sont pour les trois stades significativement inférieures aux moyennes des individus normaux.

- On constate cependant que la moyenne du Co₂ total, pour le stade de coma, ne diffère pas significativement de la moyenne normale. Ce résultat, difficilement explicable à priori, est dû au fait que l'on ne dispose pour l'étude de ce stade, que de 15 séries d'examen et que, d'autre part, l'écart-type sur ces observations est très grand.

Cependant, on peut conclure que les constantes biologiques de nos sujets sont loin de celles d'individus normaux.

II. Coefficient de corrélation et Régression

Les résultats bruts du traitement statistique apparaissent dans les tableaux III et IV.

pH, fonction de :

		NH ₃	K	Co ₂ T.	pCo ₂
N	r	0,31	- 0,032	0,46	- 0,229
	a	0,028	- 0,0024	0,0025	- 0,0022
	b	7,43	7,47	7,32	7,54
P.C.	r	0,24	0,028	- 0,0023	- 0,45
	a	0,012	0,0012	- 0,00001	- 0,0029
	b	7,48	7,49	7,495	7,58
C	r	- 0,24	- 0,50	0,65	0,057
	a	- 0,019	- 0,045	0,0035	0,00061
	b	7,52	7,64	7,29	7,46

pCo₂ fonction de :

		NH ₃	K	Co ₂ T.
N	r	- 0,33	- 0,31	0,64
	a	- 2,99	- 2,36	0,35
	b	37	43	15
P.C.	r	- 0,25	- 0,2	0,9
	a	- 1,95	- 1,3	0,6
	b	33,6	35	2
C	r	- 0,51	0,16	0,8
	a	- 3,8	1,4	0,4
	b	40	28	11

Tableaux III.

Co₂ T. fonction de :

		NH ₃	K
N	r	- 0,076	- 0,34
	a	- 1,19	- 4,6
	b	55,5	72
P.C.	r	- 0,17	- 0,18
	a	- 2	- 1,83
	b	56	60
C	r	- 0,57	- 0,26
	a	- 8,5	- 4,3
	b	71,5	71

K, fonction de :

		NH ₃
N	r	- 0,16
	a	- 0,2
	b	4,04
P.C.	r	- 0,60
	a	- 0,60
	b	4,8
C	r	0,078
	a	0,07
	b	3,32

Tableaux IV.

Sur les tableaux III et IV, on trouvera les liaisons deux à deux existantes entre les différents paramètres, et ce, pour les différents stades. Ces liaisons prennent la forme :

- de coefficient de corrélation r .
- de la droite de régression définie par sa pente a .
- de l'ordonnée à l'origine b .

On examinera successivement et en détail le coefficient de corrélation et la régression.

a) Le coefficient de corrélation.

On constate que sa valeur absolue varie entre 0,03 et 0,9. Ceci prouve que la force de la liaison est très variable selon les cas.

Afin de mieux se rendre compte de la liaison, on a donc procédé à un test de signification de ce coefficient de corrélation.

Les résultats sont mentionnés sur le tableau V, où il est aisé de reconnaître les différents paramètres, ainsi que les trois stades.

Conclusion de ce test :

La plupart du temps, les coefficients de corrélation ne sont pas significatifs au seuil de 5 %. Autrement dit, on ne peut pas assurer que ces variables sont strictement 2 à 2 dépendantes.

Cela tient à ce que l'on n'avait peu de séries d'examens pour chaque stade examiné. De plus, l'écart-type, de par le fait que ces individus ne sont pas normaux, varie dans de grandes proportions.

		NH_3	K	Co_2 T.	pCo_2
pH	N	NS	NS	S	NS
	PC	NS	NS	NS	NS
	C	NS	S	S	NS
pCo_2	N	NS	NS	S	
	PC	NS	NS	S	
	C	S	NS	S	
Co_2 T.	N	NS	NS		
	PC	NS	NS		
	C	S	NS		
K	N	NS			
	PC	S			
	C	NS			

Tableau V.

Nous constatons cependant quelques liaisons significatives.

pH	-	Co ₂ T.	→	N.
pH	-	Co ₂ T.	→	C.
pH	-	K	→	C.
pCo ₂	-	NH ₃	→	C.
Co ₂ T.	-	NH ₃	→	C.
K	-	NH ₃	→	PC.

On constate d'autre part qu'il existe une liaison significative aux trois stades entre pCo₂ et Co₂ T. En fait, il convient de prendre certaines précautions quant à l'interprétation de ce résultat. Il existe en effet une relation quasi physique entre la pCo₂ et le Co₂ T. La liaison physique unit en fait : $pCo_2 - Co_2 T. - pH$. Or les variations de pH étant faibles il en résulte que, lorsque l'on examine la variation de la pCo₂ en fonction du Co₂ T., le pH n'introduit qu'une variation négligeable. Variation, qui, en statistique peut être assimilée à la fluctuation aléatoire.

En conclusion, les résultats que l'on pourra tirer des sens de variation des variables les unes par rapport aux autres, ne devront pas être pris à la lettre, mais considérés seulement comme des indications de tendance.

b) La régression.

Le tableau VI fait état des différents paramètres les uns par rapport aux autres. Les flèches indiquent seulement le sens de variation, indépendamment de toute considération quantitative sur la pente des droites.

Pour avoir une meilleure idée de ces variations quantitatives, quelques droites, parmi les plus significatives ont été tracées, pH/NH₃ Planche 1., pH/CO₂ T. Planche 2 et pH/K⁺ Planche 3.

		NH_3	K	$\text{Co}_2 \text{ T.}$	pCo_2
pH	N	$\nearrow$	$\searrow$	$\nearrow$	$\searrow$
	PC	$\nearrow$	$\nearrow$	$\searrow$	$\searrow$
	C	$\searrow$	$\searrow$	$\nearrow$	$\nearrow$
pCo_2	N	$\searrow$	$\searrow$	$\nearrow$	
	PC	$\searrow$	$\searrow$	$\nearrow$	
	C	$\searrow$	$\nearrow$	$\nearrow$	
$\text{Co}_2 \text{ T.}$	N	$\searrow$	$\searrow$		
	PC	$\searrow$	$\searrow$		
	C	$\searrow$	$\searrow$		
K	N	$\searrow$			
	PC	$\searrow$			
	C	$\searrow$			

Tableau VI

Il a été intéressant de constater les sens de variation de certains paramètres en fonction d'autres.

- Ces sens de variation peuvent être homogènes au regard des trois stades ou au contraire hétérogènes.

- Les variations homogènes sont :

$p\text{Co}_2$ qui décroît en fonction de l'augmentation de NH_3 .

$\text{Co}_2 \text{ T.}$ qui décroît en fonction de l'augmentation de NH_3 .

$\text{Co}_2 \text{ T.}$ qui décroît en fonction de l'augmentation de K^+ .

- Dans tous les autres cas le sens de variation change pour chacun des trois stades.

Par exemple, le pH croît en fonction de l'ammoniémie pour les deux premiers stades, mais décroît pour le troisième. Cette homogénéité ou cette hétérogénéité nous semblent toutes les deux explicables.

La première par le fait qu'il s'agit de malades relevant de la même affection.

La seconde par le fait qu'il y a trois stades d'évolution de la maladie.

Pour appuyer cette dernière thèse (celle de l'hétérogénéité), nous avons regroupé toutes les mesures sans différencier les trois stades. Pour la liaison pH - NH_3 prise à titre d'exemple, on a trouvé un coefficient de corrélation de : 0,10, alors que pour chacun des trois stades on avait trouvé des coefficients de corrélation nettement supérieurs en valeur absolue, Planche 4.

N. 0,31

P.C. 0,24

C. - 0,24

Ceci montre que les trois fuseaux de chaque stade se sont transformés pour l'ensemble en un nuage où la corrélation est beaucoup moins significative.

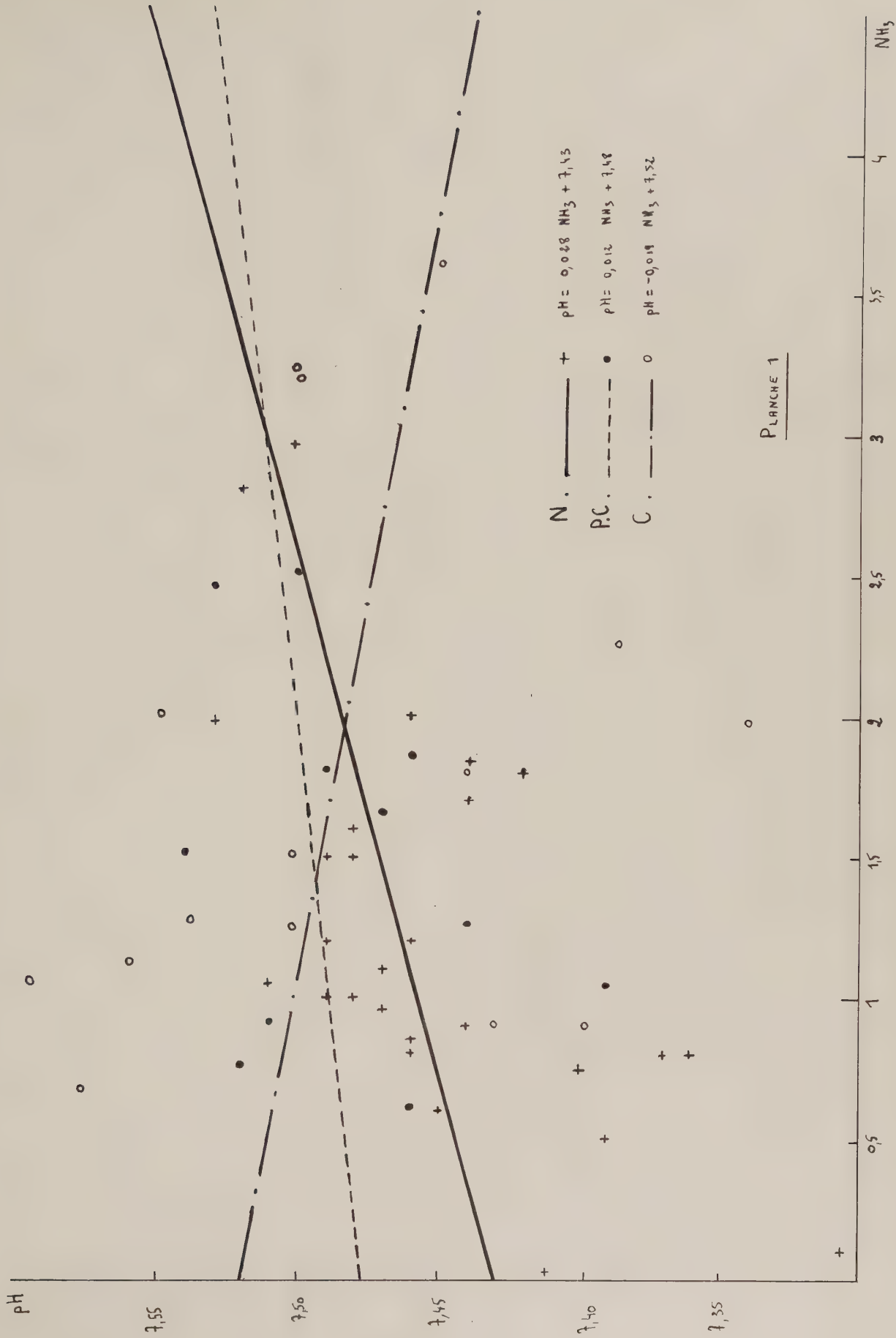
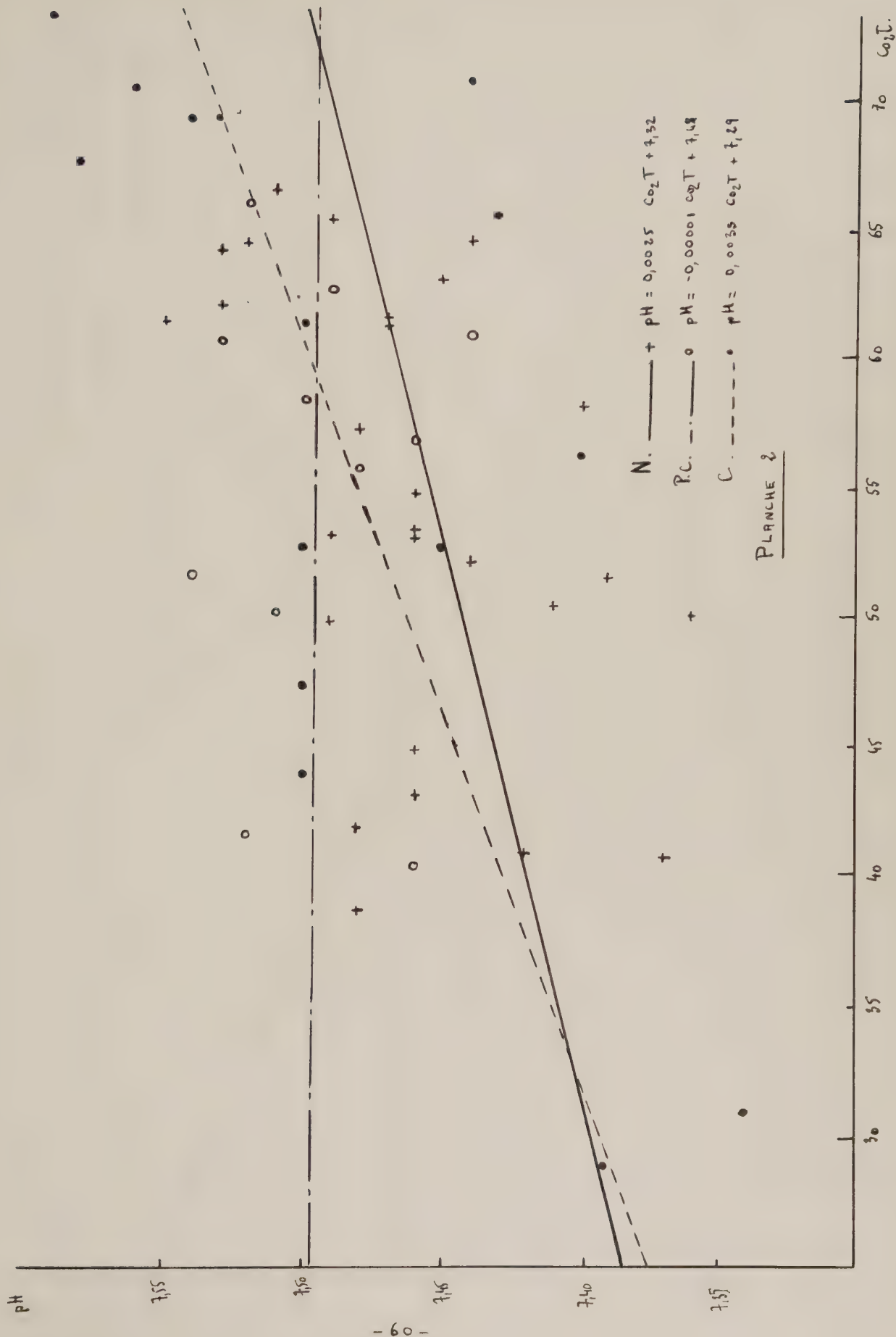
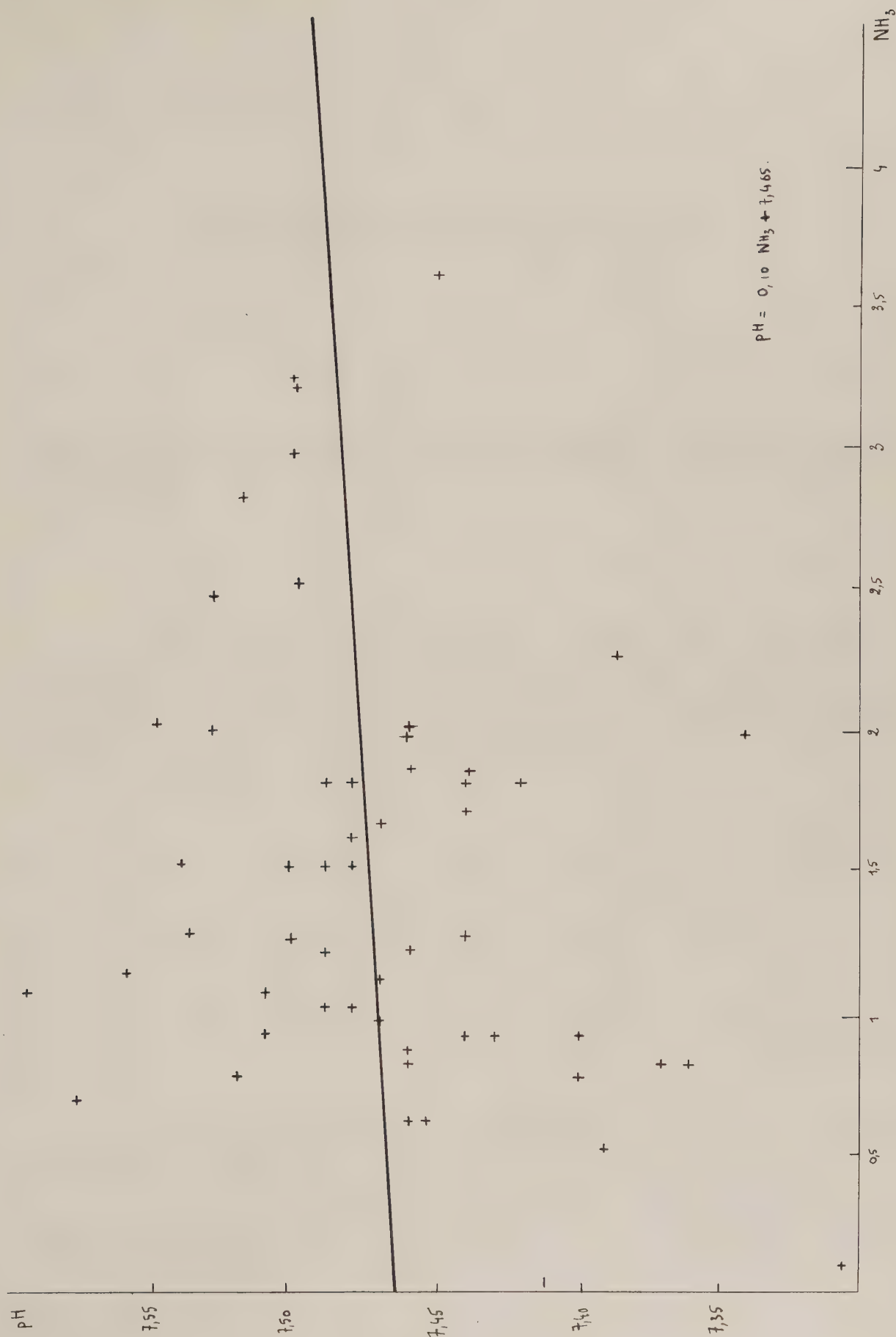


PLANCHE 1







$\text{pH} = 0,10 \text{ NH}_3 + 7,465$

CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'ETUDE STATISTIQUE

- LIENS EVENTUELS ENTRE LES TROUBLES DE LA CONSCIENCE ET CEUX DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE.

Statistiquement, il semble exister une aggravation des données biologiques avec l'altération de la conscience. Cependant, les cas pris individuellement montrent des discordances entre les données biologiques et l'évolution clinique. Il existe une différence nette entre nos stades N et P.C., ce qui n'est pas le cas entre les stades P.C. et C.

N	pH	$\geq 7,45$	$\longrightarrow$	51 % des cas
		$\geq 7,50$	$\longrightarrow$	18 % des cas
P.C.	pH	$\geq 7,45$	$\longrightarrow$	90 % des cas
		$\geq 7,50$	$\longrightarrow$	54 % des cas
C	pH	$\geq 7,45$	$\longrightarrow$	74 % des cas
		$\geq 7,50$	$\longrightarrow$	60 % des cas

- Ceci a pu être vérifié statistiquement en testant les moyennes des normaux et précomas entre eux, ainsi que des comas et précomas.

On a trouvé une différence significative entre les deux premiers stades (variable de Student : 2,1 > au seuil à 5 %), alors qu'il n'y en a

pas pour les deuxièmes et troisièmes stades. (Variable de Student :

$0,5 <$ au seuil de 5 %)

- Nous retrouvons ces notions chez certains auteurs, cependant il faut remarquer qu'ils n'étudient malheureusement que le P.C. et C. hépatique sans préjuger de son étiologie.

IMLER (50), en ce qui concerne le précoma retrouve un pH supérieur à 7,45 dans 77 % des cas et à 7,50 dans 47,9 % des cas. En ce qui concerne le coma, le pH est augmenté dans 7 cas sur 18, mais les valeurs sont toutes supérieures à celles des précomas.

POSNER et PLUM, qui ont gradué les précomas en 3 stades, trouvent une différence significative entre d'une part les deux premiers stades des précomas et d'autre part le troisième stade des précomas et les comas.

LEFEVRE (59), par contre ne trouve pas de différence entre les pH des précomas et des comas.

Ainsi, il ne semble pas exister à proprement parler d'influence des perturbations de l'équilibre acido-basique sur l'état clinique en ce qui concerne le précoma et le coma. Ceci se retrouve aussi bien dans nos observations que dans celles de la littérature. Par contre, le problème est différent pour nos observations concernant les deux premiers stades puisque nous avons trouvé une différence significative.

- TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET KALIEMIE.

Les rapports entre l'alcalose et l'hypokaliémie étant connus, nous avons cherché une corrélation entre la kaliémie et: le pH, la $p\text{Co}_2$ et le $\text{Co}_2 \text{ T}$. Il nous a semblé intéressant de pouvoir comparer ces résultats avec ceux obtenus par différents auteurs.

- Nos résultats personnels

- Avec le pH ; il existe un seul coefficient de corrélation qui soit significatif, c'est celui du stade coma.

$$r = 0,5$$

- Avec la $p\text{Co}_2$: il n'y a pas de coefficient de corrélation qui soit significatif.

- Avec le $\text{Co}_2 \text{ T}$. : il n'y a pas de coefficient de corrélation qui soit significatif.

- Comparaison avec différents auteurs

- Pour QUINTON (72), dont l'étude porte uniquement sur le coma hépatique, mais d'origine variable, il existe une corrélation significative avec le pH et le $\text{Co}_2 \text{ T}$.

- Pour IMLER (50), qui a fait une étude sur 29 cirrhotiques (4 N, - 22 P.C., - 3 C), il existe une corrélation entre le pH et la kaliémie. Tous ses sujets ont une kaliémie inférieure à 3,6 mEq ‰ , et 26 ont un pH élevé, dont 19 sont supérieurs à 7,5. Il rattache l'hypokaliémie à l'alcalose respiratoire.

- Pour SCHWARTZ (81), l'hypokaliémie joue un rôle dans le déclenchement du coma hépatique, et il semble qu'il y ait une corrélation inverse pH - Kaliémie.

- Pour VANAMEE (97), il n'y a pas de corrélation évidente entre K^+ et les troubles de l'équilibre acido-basique.

- TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET AMMONIEMIE

I. Nos résultats

Comme dans la plupart des travaux nous avons trouvé une ammoniémie élevée. Il est intéressant de noter que celle-ci n'est pas seulement augmentée chez le malade dans le coma, mais pour tous les stades.

Pour le premier stade, c'est à dire pour le malade de conscience normale. Sur les 27 examens nous en avons trouvé :

81,5 % ayant une ammoniémie > 0,75 mg

55 % " " " > 1 mg

22 % " " " > 1,5 mg

11 % seulement ont une ammoniémie normale. C'est à dire égale ou inférieure à 0,5 mg.

Pour le deuxième stade, sur les 11 examens pratiqués, nous en avons trouvé :

90 % ayant une ammoniémie > 0,75 mg

73 % " " " > 1 mg

41 % " " " > 1,5 mg

9 % " " " normale.

Pour le troisième stade, sur les 15 examens pratiqués nous en avons trouvé :

93 %	ayant une ammoniémie	>	0,75 mg
80 %	" " "	>	1 mg
46 %	" " "	>	1,5 mg
6,5 %	" " "		normale.

- Nous n'avons pu établir que deux corrélations significatives :

- . $p\text{Co}_2$ et ammoniémie planche 5.
- . Co_2 T. et ammoniémie planche 6.

Ceci pour le seul stade coma.

- Il n'existe pas statistiquement de corrélation entre le pH et l'ammoniémie.

- Nous avons testé les ammoniémies moyennes de chacun des stades afin de vérifier si elles sont significativement différentes entre elles.

Nous avons trouvé une différence significative entre les deux premiers stades (variable de Student = 5,3 > au seuil de 5 %).

Par contre il n'y a pas de différence significative entre les deuxième et troisième stades (variable de Student = 1,7 < au seuil de 5 %).

Il découle de ces résultats dont l'interprétation n'est pas très aisée que :

- L'ammoniémie chez le cirrhotique est le plus souvent élevée. Elle est dans notre étude, supérieure à 0,75 mg dans plus de 80 % des cas. Ceci sans tenir compte de l'état de conscience du malade.

- L'ammoniémie a un taux qui augmente avec les troubles de la conscience.

- Il est impossible d'affirmer que le pH augmente en rapport avec l'ammoniémie.



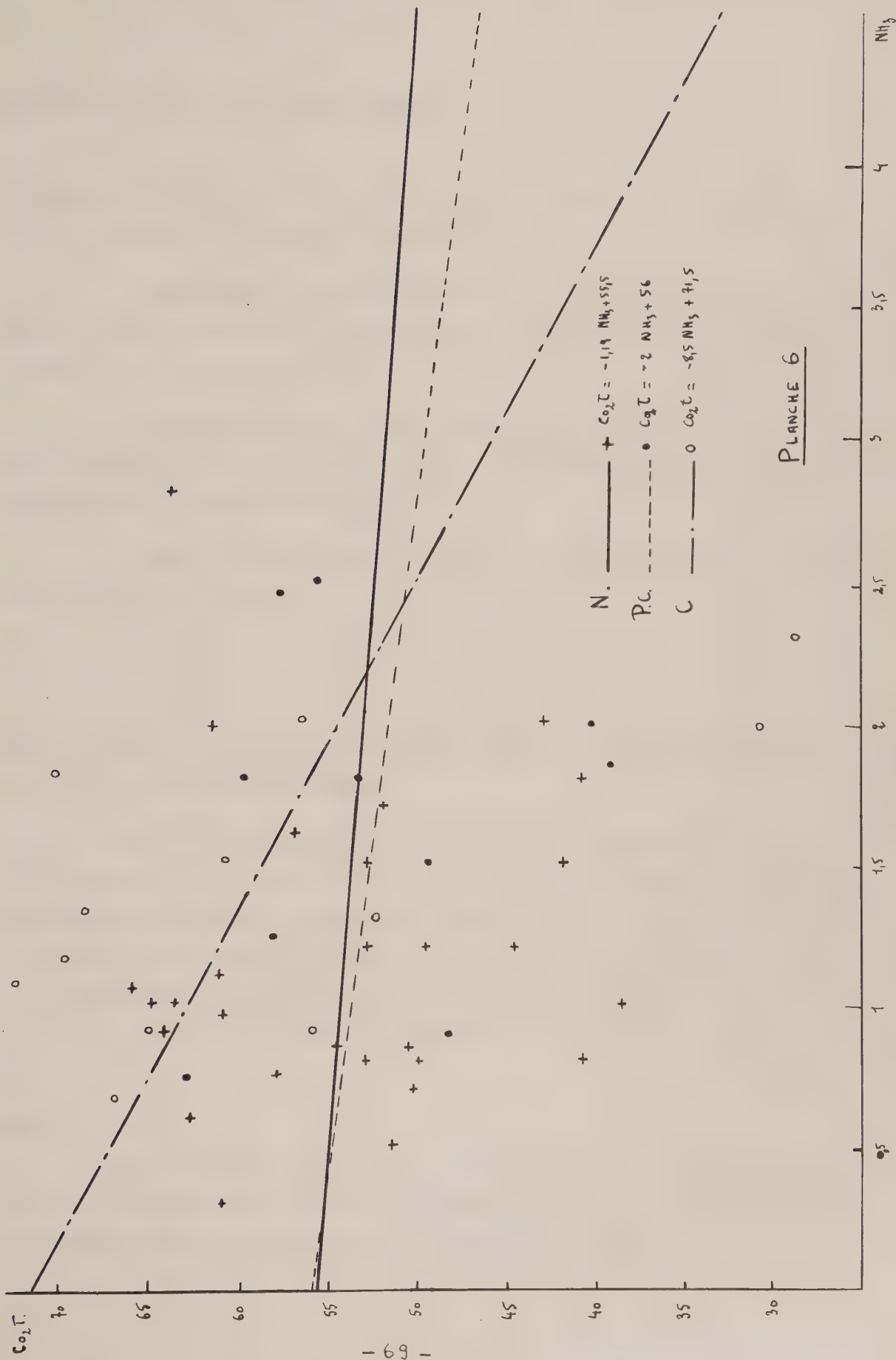


PLANCHE 6

II. Résultats des différentes auteurs

La majorité d'entre eux n'a pu établir de corrélation entre l'ammoniémie et les troubles de l'équilibre acido-basique.

- VANAMEE et coll. (97) n'établissent pas de corrélation étroite entre le pH et l'ammoniémie, mais retiennent souvent une hyperammoniémie associée à une alcalose gazeuse.

- SCHWARTZ et coll. (81) constatent une augmentation des valeurs de l'ammoniémie avec une diminution de la conscience, mais n'observent pas de corrélation entre ammoniémie et pH.

- CASEY (30) retrouve par contre une corrélation entre l'ammoniémie et le pH sur 19 cas.

III. Hypothèses sur la toxicité de l'ammoniaque et son déterminisme dans l'encéphalopathie hépatique.

Les avis sont partagés, il n'y a pas de certitude absolue sur l'influence de l'ammoniaque dans le déterminisme de l'encéphalopathie hépatique et des différents désordres qu'elle entraîne. Néanmoins, la plupart des auteurs reconnaissent un rôle éventuel à l'ammoniaque, et s'accordent sur l'augmentation statistique de son taux, proportionnellement à la détérioration de l'état clinique et paraclinique du malade.

Rappel

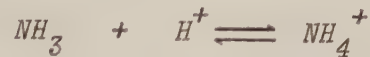
Nous considérons comme connu l'ammoniogénèse et l'ammoniophanérèse. Nous nous contenterons d'un tableau récapitulatif (VII) et d'un rappel des différentes formes de libération de l'ammoniaque synthétisée, qui sont :

a) Ammoniaque libre.

Se présente sous forme moléculaire NH_3 , et ionique NH_4^+ , cette dernière, de gros volume, diffuse difficilement.

L'ammoniaque libre constitue l'ammoniémie.

Il existe un équilibre entre la forme moléculaire et la forme ionique.



b) Ammoniaque combinée

C'est la fraction la plus importante, elle est dépourvue de toxicité.

Les combinaisons principales sont représentées par :

les couples acide glutamique	-	glutamine.
acide aspartique	-	asparagine.

que nous verrons plus loin.

Le tableau VII rappelle les deux systèmes de détoxication ammoniacale existant dans l'organisme :

- Le cycle de l'urée de Krebs - Henseleit dans lequel intervient l'acide oxalo-acétique du cycle de Krebs.

- Le cycle de l'acide glutamique dans lequel intervient l'acide α céto-glutarique du cycle de Krebs.

METABOLISME DE L'AMMONIAQUE

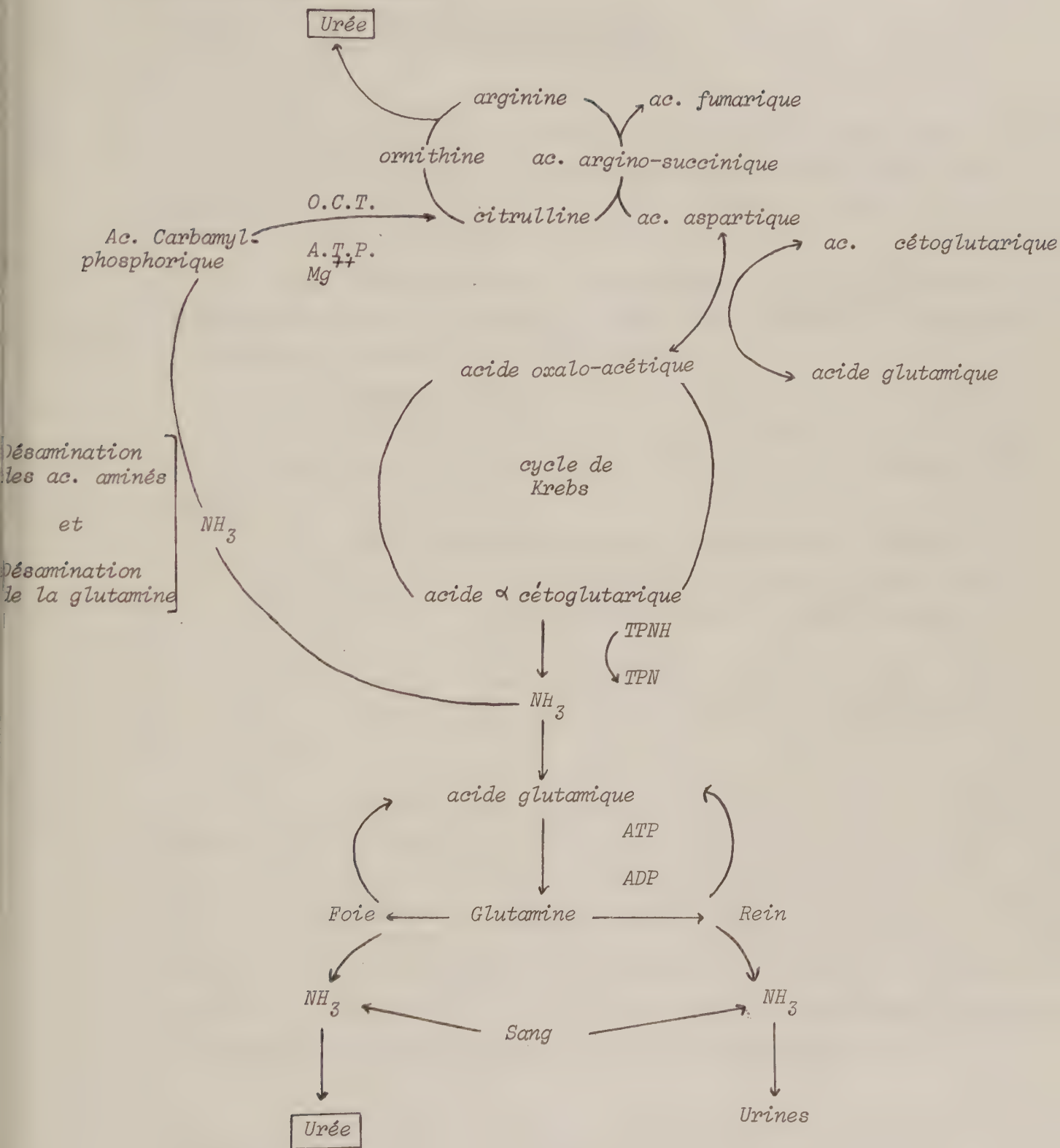


Tableau VII

Principales hypothèses

Pour arriver à la glutamine et l'arginine, les 2 molécules d'ammoniaque doivent s'unir, pour la première à l'acide céto-glutarique, pour la seconde à l'acide oxaloacétique. Or ces deux acides font partie du cycle de Krebs. Il en résulte un blocage de celui-ci.

Si le déficit en acide α -céto-glutarique peut être compensé dans la plupart des cellules par différents mécanismes chimiques, ce ne peut être le cas en ce qui concerne les cellules nerveuses.

Cette compensation se fait :

- par pénétration d'autres acides aminés du cycle de Krebs dans la cellule (mais la cellule nerveuse est pratiquement imperméable aux acides).
- par formation d'acide oxalo-acétique dans la cellule
 - . par carboxylation de l'acide Pyruvique (mais ce système enzymatique n'existe pas dans la cellule nerveuse.
 - . par désamination de l'acide aspartique (or la cellule nerveuse n'en dispose pratiquement pas.

La lutte contre l'hyperammoniémie se fait donc par l'utilisation d'une grande quantité d'énergie fournie par les glucides et surtout par le cycle de Krebs, cycle qui va finir par se bloquer par épuisement de ses réserves en glucides et utilisation compétitrice des acides oxalo-acétique et céto-glutarique. Il y aura, dans un deuxième temps, utilisation des protides et lipides avec formation de déchets qui augmenteront l'intoxication ammoniacale, entraînant une souffrance cellulaire, essentiellement cérébrale par diminution de la consommation d' O_2 et des processus oxydatifs.

La toxicité de l'ammoniaque semble liée à sa concentration endo-cellulaire, ceci à partir du dépassement d'un certain seuil dont la

valeur reste à déterminer, mais, qui semble malheureusement variable d'un sujet à l'autre.

Nous avons vu que dans le sang il existe un équilibre entre la forme moléculaire NH_3 et la forme ionique NH_4^+ .



L'équilibre de dissociation est obtenu pour un pH de 9,15 (24). En considérant le pH sanguin normal à 7,38, la forme ionique prédomine sur la forme moléculaire.

La constante de dissociation peut être calculée :

$$K = \frac{\text{NH}_3 + \text{H}^+}{\text{NH}_4^+}$$

En faisant intervenir le pH par l'intermédiaire de l'équation d'Handerson - Hasselbach, on peut démontrer :

$$\text{pH} - \text{pK} = \frac{\log \text{NH}_3 + \text{H}^+}{\text{NH}_4^+}$$

On peut donc conclure, d'après cette formule, à un déplacement de l'équilibre vers la forme moléculaire NH_3 , lorsque le pH augmente. Or seule la forme moléculaire peut diffuser à travers la barrière méningée et possède une activité toxique.

Ceci a été mis en évidence expérimentalement par :

- VANAMEE et coll. (97) : l'administration de Co_2 entraîne une diminution de la toxicité des sels d'ammonium chez l'animal.
- LAWRENCE et coll. (58) : Après avoir mis le chien dans des conditions analogues au coma hépatique, il provoque des modifications de l'équilibre acido-

basique, puis mesure l'ammoniaque totale et l'ammoniaque libre. Il constate que dans les acidoses l'ammoniaque augmente, mais que sa fraction libre diminue, et inversement, dans les alcaloses, qui sont souvent accompagnées de troubles cliniques.

Il en conclue que l'alcalose facilite la pénétration intra cellulaire de l'ammoniaque et que la lutte contre l'alcalose prévient ce passage intra-cellulaire.

- WARREN (99), étudiant la toxicité des sels d'ammonium a démontré que plus ils sont alcalins plus ils sont toxiques.

Au total, tous ces auteurs, ainsi que R. VANAMEE, considèrent que la toxicité de l'ammoniaque est augmentée par l'alcalose. (97)

Il faut cependant admettre qu'il existe de nombreuses discordances. Certains cirrhotiques non comateux ont des ammoniémies élevées, par contre des comateux ont une ammoniémie normale.

Ceci a incité STAHL et coll. (89) à faire une étude sur les cirrhotiques comateux, mais non traités au préalable par des thérapeutiques pouvant modifier le taux de l'ammoniémie.

Dans ce cas, la corrélation état clinique - ammoniémie est plus satisfaisante. On ne retrouve plus de cirrhotiques dans le coma avec une ammoniémie normale. Cependant, on constate chez certains cirrhotiques l'absence de coma, alors que l'ammoniémie est élevée.

Il ne nous a pas été possible de faire cette restriction, tous nos malades étaient en cours de traitement à visé antiammoniémique et hépatoprotecteur.

ESSAI DE SYNTHÈSE

Toutes les moyennes des différents paramètres pathologiques que nous avons étudiés sont significativement différentes des individus sains.

Les coefficients de corrélation existant entre les différents paramètres ne sont pas significatifs dans de nombreux cas. Il est, cependant, intéressant de noter que les corrélations significatives se situent le plus souvent au niveau du stade coma.

Il n'y a pas de corrélation stricte entre le pH et l'ammoniémie. Par contre, il y en a une entre le pH et le K^+ comme cela a souvent été décrit.

De même, il existe une corrélation $pCO_2 - NH_3$ au stade coma.

Les relations entre les perturbations de l'équilibre acido-basique, l'ammoniémie et le potassium tendent à prouver une dispersion individuelle certaine.

Il en ressort néanmoins la définition assez nette de deux groupes dont la frontière reste difficile à déterminer.

CONCLUSION

Cette étude a pour objet les variations de l'équilibre acido-basique en relation avec l'ammoniémie et la kaliémie artérielles chez trente trois patients atteints de cirrhoses hépatiques d'origine éthylique.

Ce travail montre qu'à tous les stades de la maladie, les paramètres étudiés (pH , pCO_2 , CO_2 total, NH_3 et K^+) n'obéissent pas aux critères de sujets sains.

Nos sujets regroupés cliniquement en trois stades classiques suivant l'état de conscience, ont été étudiés en vue de rechercher les modifications statistiques significatives des différents paramètres pour chacun de ces stades.

En fait, on ne peut conclure à une différenciation légitime. Cependant, on constate que les moyennes diffèrent de plus en plus selon que l'on passe du premier au troisième stade.

D'autre part, on a pu déterminer de façon plus nette deux groupes : d'un côté le premier stade, c'est à dire les sujets cirrhotiques confirmés mais de conscience normale, de l'autre côté les précomas et comas.

Sur le plan biologique, plus de 80 % des sujets étudiés sont en alcalose mixte ou gazeuse. Il semble donc exister une hyperventilation chronique, mais l'étude des fonctions rénales n'ayant pas été pratiquée de façon systématique, elle ne pourra être confirmée que par des travaux ultérieurs précisant le rôle de la compensation rénale et des modifications de la kaliémie.

Tous nos cirrhotiques, que leur conscience soit normale, qu'ils soient dans un état précomateux ou comateux, présentent une ammoniémie très au-dessus de la normale. De plus, nous avons relevé qu'il existait une relation entre la pCO_2 , le CO_2 total plasmatique et l'ammoniémie, ceci au 3ème stade.

En ce qui concerne les différents tests statistiques, il n'est pas possible pour bon nombre d'entre eux de conclure de façon formelle. Néanmoins les résultats non significatifs peuvent être considérés comme des indications de tendance.

Au total, cette étude a permis de considérer sous un angle différent, la typologie du cirrhotique et de soulever un certain nombre d'hypothèses qu'il conviendra de préciser par des recherches ultérieures.

B I B L I O G R A P H I E

1. ANTOINE B., PATTE D. et BARCELO R.
Conséquences rénales du manque de potassium.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
1 vol., 1962, Flammarion éd. Paris, 67 - 100.
2. AIKAWA J.K., FELTS J.H. and HARREL G.T.
Alterations in the body potassium content in Cirrhosis
of the liver.
Gastro enterology, 1953, 24, 437.
3. ARDAILLOU R.
Acidose métabolique.
Rev. Prat., 1964, XIV, 869 - 880.
4. ARDAILLOU R. et AMIEL C.
Production et excretion rénale de l'ammoniaque : quelques
acquisitions récentes.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
1 vol., 1965, Flammarion éd. Paris, 139 - 156.
5. ARTMAN E.L. and WISE R.A.
Hypokaliemia in liver fealure.
Amer. J. Med., 1953, 15 - 459.
6. ARTZ S.A., PAES I.C. and FALLOON W.W.
Hypokalemia induced hepatic coma in cirrhosis occurence
despite neomycin therapy.
Gastroenterology, 1966, 51, 1.046 - 1.053.

7. AUSTEN F.K., CARMICHAEL M.W. and ADAMS R.D.
Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency.
New Engl. Jour. Med., 1957, 257, 579 - 590.
8. BAERTL J.M., SANCETTA S.M. and BABURZDA G.J.
Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 690 - 706.
9. BALO J. and KORPASSY B.
The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat.
Arch. Path., 1932, 13, 80 - 87.
10. BENHAMOU J.P., HARTMANN L. et FAUVERT R.
Le coma hépatique transitoire.
Press. Méd., 1955, 63, 1.451 - 1.454 et 1.495 - 1.497.
11. BENHAMOU J.P., LENNE C., CLOCHE R. et FAUVERT R.
L'encéphalopathie des cirrhoses.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 1.707 - 1.718.
12. BENHAMOU J.P., LENNE C. et FAUVERT R.
Encéphalopathie hépatique.
Rev. Int. Hep., 1961, II, 207.
13. BERAUD C., DANGOUMAN S., QUINTON A., ROY J.C., BERNARD M.
et TRAISSAC F.J.
Les problèmes physiopathologiques et thérapeutiques posés
par les déséquilibres acido-basiques chez les cirrhotiques.
Press. Méd., 1968, 76, 1.405.
14. BESSMAN S.P.
Ammonia and coma.
Chemical pathology of the nervous System.
Jordi Folch - Pi édit., Pergamons press., 1961, pp. 370 - 377.
15. BESSMAN S.P.
Role of ammonia in clinical syndrom.
Ann. Int. Med., 1956, 44, 1.037 - 1.043.

16. BESSMAN S.P. and BESMAN A.N.
The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 622.
17. BESSMAN A.N. and BRADLEY J.E.
Uptake of ammonia by muscle. Its implications in ammoniogenic coma.
New Engl. J. Med., 1955, 253, 1.143 - 1.147.
18. BICHFORD R.G. and BUTT H.R.
Hépatic coma : the electroencephalographic pattern.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 790 - 799.
19. BITTAR E.E., WATT M.F., PATERAS V.R. and PARISH A.E.
The pH of muscle in Laennec's cirrhosis and uremia.
Clin. Sci., 1962, 23, 265.
20. BLEICH H.L., TANNEN R.L. and SCHWARTZ W.B.
The induction of metabolic alkalosis by correction of potassium deficiency.
J. of Clin. Invest., 1966, 45, 573 - 579.
21. BOCKEL R., IMLER M., KURTZ D. et STAHL J.
Coma hépatique.
Revue de Méd., 1966, 7, 156 - 172.
22. BOCKEL R., IMLER M. et FRICK A.
Etude des perturbations du métabolisme ammoniacal au cours des affections hépatiques. Méthodes de dosage de l'ammoniaque du sang.
Röntgen U. Labo. - Prax., 1960, 13, 100 - 103.
23. BRETTE R., TISSOT A., FRANCOIS B., CILLE et PELLET M.
Etude de l'ammoniémie dans les cirrhoses hépatiques.
Arch. Mal. App. Digest., 1961, 50, 932 - 937.
24. BROMBERG P.A., ROBIN E.D. and FORKNER C.E.
The existence of ammonia in blood in vivo with observations on the significance of the $\text{NH}_4^+ - \text{NH}_3$ system.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 332 - 341.

25. CACHIN M.
L'encephalopathie porto-cave.
Presse Med., 1959, 67, 1.031.
26. CACHIN M.
Les comas chez les hépatiques.
Rev. Prat. Paris, 1966, 16, 3.721 - 3.733.
27. CACHIN M., GIRARD M., LEVY C. et JARREAU F.
Etude de l'ammoniémie dans 42 cas de coma hépatique.
Bull. Soci. Médic. Hôp. Paris, 1954, 70, 910 - 911.
1960, 76, 157 - 165.
28. CARFANGO S.C., DE HORATIUS R.F., THOMSON C.M. and SCHWARTZ H.P.
Hepatic coma : a clinical, laboratory and pathological Sudy.
New - England, J. Med., 1953, 249, 303.
29. CAROLI J. et COLONNA D.
Le démembrément du coma hépatique.
Entretiens de Bichat, médecine.
Edit. Expansion Scient. Franc., 1955, 121 - 126.
30. CASEY J.H., SUMMERSKILL W.M.Y., BICKFORD R.G. and ROSEWEAR J.W.
Body and serum potassium in liver diseases.
Relationships to arterial ammonia, blood pH and hepatic coma.
Gastroenterology, 1965, 48, 208 - 215.
31. CASEY J.H., SUMMERSKILL W.H.J. and ORVIS A.L.
Disorders of potassium metabolism in liver disease.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1.028.
32. CHAIKIN N.V. and KONIGSBERG M.S.
The clinical significance of blood ammonia levels in Laennec cirrhosis.
Gastroenterology, 1959, 36, 785 - 789.
33. CLOCHE R.
Etude électroencephalographique de l'encéphalopathie hépatique.
Revue Int. d'hépat., 1961, 11, 245 - 269.

34. CONN H.O.
Ammonia tolerance in liver disease.
J. Lab. Clin. Med., 1960, 55, 855 - 871.
35. DARNIS F.
Les troubles du métabolisme hydroélectrolytique dans les cirrhoses du foie. Physiopathologie et traitement.
Rev. Prat. Paris, 1964, 14, 2.583.
36. DAWSON A.H., DE GROOTE J., ROSENTHAL W.S. and SHERLOCK S.
Blood pyruvic acid, alpha-ketoglutaric acid levels in liver disease and hepatic coma.
Lancet, 1957, 272, 392 - 396.
37. EICHENHOLZ.
Respiratory alkalosis.
Arch. Int. Med., 1965, 116, 699.
38. EISEMAN B., BAKEWELL W. and CLARK G.
Ammonia metabolism and glutamate therapy in hepatic coma.
Am. J. Med., 1956, 20, 890.
39. FABIANI P., BOULUS S. et LAINE F.
L'ammoniémie.
Press. Med., 1958, 66, 138.
40. FAZEKAS J.F., TICKTIN H.E., EHRLMANTRANT W.R. and ALMAN R.W.
Cerebral metabolism in hepatic insufficiency.
Amer. J. Med., 1956, 21, 843 - 856.
41. FOLEY J.M., WATSON C.W. and ADAMS R.D.
Significance of electroencephalographic changes in hepatic coma.
Tr. Am. Neurol. A., 1950, 75, 161 - 165.
42. FRIEDLANDER W.J.
Electroencephalographic changes in hyperammonia.
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 513 - 516.
43. GABUZDA G.J.
Hepatic coma : clinical considerations, pathogenesis and management.
Adv. in Int Med., 1962, 11, 11 - 73, year book Medical Publishers Inc. Chicago.

44. GABUZDA G.J.
Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma.
Medicine, 1966, 45, 481 - 490.
45. GABUZDA G.J.
Ammonium metabolism and hepatic coma.
Gastroenterology, 1967, 53, 806 - 810.
46. HADCHONEL P., OPOLON P. et CAROLI J.
Ammoniémie et équilibre acido-basique au cours de l'atrophie aigue du foie.
Revue medico chirurgicale des maladies du foie,
1969, 44, 291 - 304.
47. HEINEMANN H.O., EMIRGIL C. and MIJUSSEN J.P.
Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver.
Am. J. Med., 1960, 28, 239 - 246.
48. HEINEMANN H.O. and EMIRGIL C.
Hypokalemia in liver disease.
Met. Clin. and exp., 1960, 9, 869.
49. IMLER M., BOCKEL R., KERR W.D. et STAHL J.
Facteurs favorisant la toxicité de l'ammoniaque dans le coma hépatique. Rôle éventuel de l'alcalose.
Path. et Biolo., 1965, 13, 311 - 312.
50. IMLER M., BOCKEL R., KERR W.D. et STAHL J.
Les modifications de l'équilibre acido-basique sanguin dans le coma hépatique. Etude de leur mécanisme et de l'intervention de l'alcalose dans la toxicité de l'ammoniaque.
Path. et Biolo., 1966, 14, 1.135 - 1.144.
51. IMLER M., BOCKEL R., PETER B., KIENY R. et STAHL J.
Importance de l'hyperammoniémie d'origine rénale dans la pathogénie des comas hépatiques déclenchés chez les cirrhotiques par les diurétiques générateurs d'hypokaliémie.
Métab. de l'eau et des Electro., Tome XI, fasc. I, 1969.

52. KARETZKY M.S. and MITHOEFFER J.C.
The cause of hyperventilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver.
Am. J. Med. Sci., 1967, 255, 797 - 804.
53. KENNETH and WARREN.
Ammonia toxicity and pH.
Nature, vol. 195, July 7 1952.
54. KRUMP J.E. und GERARDY W.
Das Electro Encephalogramm bei Leberkrankheiten.
Gastroenterologia, 1958, Supp. 90, 82 - 89.
55. LABBY D.H., HUTCHINSON J.H., STAHL J., BOCKEL R. and IMLER M.
Mechanism of hepatic coma.
Biochem. Clin., 1964, 3, 245 - 262.
56. LAMY Y.
Parallèles électrochimiques et biochimiques dans le coma hépatique. Vers une conception énergétique.
Thèse Montpellier 1966.
57. LAVERHE J.
Alcalose métabolique, hypokaliémie et hyperammoniémie au cours des comas cirrhotiques.
P.M., 1969, n° 77, p. 1.546.
58. LAWRENCE W., JACQUEZ J.A., DIENST S.G., POPELL J.W., RANDALL H.T. and ROBERTS K.E.
The effect of change in blood pH on plasma total ammonia level.
Surgery, 1957, 42, 50 - 60.
59. LEFEVRE A., LUSTMAN Fr. et LIEBER Ch.S.
La mesure de l'ammoniaque plasmatique et de la pression partielle en ammoniac dans les états de précoma et coma hépatiques. Méthodologie et applications cliniques.
Rev. Fr. Et. Clin. Bio., 1963, 8, 455.
60. LEVY V.G. et CAROLI J.
Troubles hydroélectrolytiques des cirrhoses. Idées reçues, idées nouvelles.
Ann. Med. Int., Juin - Juillet 1969.
120, n° 6 - 7, pp. 405 - 418.

61. LIEBER Ch. S. et LEFEVRE A.
Metabolisme ammoniacal et intermédiaire au cours du coma
hépatique.
Acta Clin. Belg., 1958, 13, 328 - 357.
62. M.C. DERMOTT W.V.jr.
Metabolism and toxicity of ammonia.
New-England J. Med., 1957, 257, 1.076 - 1.081.
63. MILNE M.D., SCRIBNER B.H. and CRAWFORD M.A.
Non ionic diffusion and the excretion of weak acids and bases.
Amer. J. Med., 1958, 24, 709 - 729.
64. MULHAUSEN R., EICHENHOLZ A. and BLUMENTAL.
Acid base disturbance in patients with cirrhosis of the liver.
Medic., 1967, 46, 185.
65. MORETTI G., DUHAMEL J., STOEFFEN J., BALLAN P., CATANZANO G. et
BROUSTEL A.
Clearance sérique d'une ornithine carbamyl Transferase
extractive. Etude chez l'homme en fonction de l'état du foie.
Revue française d'études cliniques et biologiques,
Mars 1966, vol. XI, n° 3, 266.
66. MORETTI G., STOEFFEN J., BALLAN P., DEMANGE G. et ROUSSEAU J.
La charge enzymatique endohépatique et son gradient hépato-
sérique. Etude simultanée de certains enzymes, en particulier
de l'O.C. Transférase dans le foie par ponction Biopsie et
dans le serum.
R. Méd., 1960, p. 2.278 - 2.281, n° 58.
67. OWEN E.E., TYOR M.P. and GIORDANO D.
The effect of acute alkalosis on renal metabolism of ammonia
in cirrhosis.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 1.139 - 1.144.
68. PARSON-SMITH B.G., SUMMERSKILL W.H.J., DAWSON A.M. and SHERLOCKS.
The electroencephalograph in liver disease.
Lancet., 1957, 273, 867 - 871.
69. PERRET C., MACHENAL F. et MONTANI S.
Les troubles métaboliques et respiratoires de l'insuffisance
hépatique.
Schweiz. Med. Wschr., 1965, 95, 204.

70. POCCIDALO J.J. et BLAYO M.C.
Methodes classiques et modernes de détermination de l'équilibre acido-basique.
Rev. Prat., 1964, 905 - 916.
71. POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M. et ROCHE J.
Biochimie médicale, 6^{ème} édition fascicule II (enzymes et métabolismes), et fascicule III (la cellule, les tissus, les organes, les humeurs, les sécretions).
Masson et Cie., Ed. 1963.
72. QUINTON A.
Les perturbations de l'équilibre acido-basique dans les comas hépatiques.
Thèse Bordeaux 1967.
73. REINICKE V., FRIIS TH. and MULLENTZ S.
Respiratory alkalosis and decreased oxygen saturation of arterial blood in patients with acute and chronic hepatitis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 29 - 36.
74. ROBERTS K.E., THOMPSON G.M., POPPELL J.W., RANDALL H.T. and VANAMEE P.
Respiratory alkalosis accompanying ammonia toxicity.
Cit. par Vanamée P. et coll. (144).
75. ROBERTS K.E., VANAMEE P., POPPELL J.W. RUBIN A., BRAVEMAN W. and RANDALL H.T.
Electrolytes alterations in liver disease and hepatic coma.
Med. Clin. N., Amer., 1956, 40, 901.
76. ROY J.C.
L'équilibre acido-basique du sang chez les cirrhotiques.
Thèse Medecine. Bordeaux, 1963, n° 213.
77. ROYER P.
Les alcaloses métaboliques.
Rev. ou prat., 1964, XIV, 883 - 889.
78. SADOUL P. et SAUNIER C.
Acidoses et alcaloses ventilatoires, étiologie, diagnostic et déductions thérapeutiques.
Rev. Praticien, 1964, XIV, 853 - 866.

79. SCHENKER S. and MENDELSON J.H.
Cerebral A.T.P. in rats with ammonia induced coma.
Gastroenterology, 1964, 46, 314.
80. SCHWARTZ W.B.
Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency.
New-England J. Med., 1968, 279, 630.
81. SCHWARTZ R., PHILIPS G.B., GABUDZA B.J. and DAVIDSON C.S.
Blood ammonia and electrolytes in hepatic coma.
J. Lab. Clin. Med., 1953, 42, 499 - 508.
82. SCHWARZMANN M.V.
Glutamine et ammonium au cours du coma hépatique.
Arch. Mal. App. Digest., 1956, 45, 32.
83. SHERLOCK S.
Pathogenesis and management of hépatic coma.
Amer. J. Med., 1958, 24, 805 - 813.
84. SHERLOCK S., SUMMERSKILL W.H.J., WHITE L.P. and PHEAR E.A.
Portal systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease.
Lancet, 1954, 267, 453 - 457.
85. SUELL R.E. and LUCHSINGER P.C.
The relation of arterial hypoxemia to the hyperventilation of chronic liver disease.
Am. Jour. Med. Sci., 1963, 245 - 289.
86. STAHL J.
Intérêt de l'étude de l'ammoniémie dans les affections hépatiques.
Bruxelles Méd., 1964, 44, 437 - 456.
87. STAHL J.
Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic and therapeutic significance.
Ann. Inter. Med., 1963, 58, 1 - 24.
88. STAHL J., BOCKEL R., IMLER M. et KURTZ D.
L'ammoniémie dans la cirrhose et ses complications.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1960, 35, 169 - 192.

89. STAHL J., BOCKEL R., IMLER M. et KURTZ D.
Ammoniaque et coma hépatique.
Rev. Med. Suisse Romande, 1961, 81, 729 - 763.
90. STAHL J., ROGER S. et WITZ J.
Essai d'interprétation du mécanisme de l'épreuve d'hyperammonémie provoquée chez les cirrhotiques.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1952, 146, 1.787 - 1.791.
91. STAHL J., ROHMER F., BOCKEL R., KURTZ D. et IMLER M.
Etude électroencephalographique au cours de l'hyperammonémie provoquée par l'ingestion de sels ammoniacaux et par ingestion de protides chez les cirrhotiques.
P.M., 1959, 67 - 52, 19 - 28, 1930.
92. STANBURY S.W.
Potassium deficiency and renal tubular disorders.
Advanc. Intern. Med., 1957, 9, 261.
93. TRAISSAC F.J.
Les problèmes physiopathologiques et thérapeutiques posés par les déséquilibres acido-basiques chez les cirrhotiques.
P.M., 76, p. 1.405, 29 juin 1968.
94. TRAISSAC F.J., DANGOUMAN J., QUINTON A. et BERAUD C.
Les perturbations de l'équilibre acido-basique au cours des comas chez les cirrhotiques. Remarques thérapeutiques.
Dagli Atti del IX Congresso della Union Therapeutique Internazionale Salsomaggiore Terme (Italie).
14 - 16 avril 1966, vol. 1, 219.
95. TYOR M.P. and SIEKER H.O.
Biochemical, blood gas and peripheral circulatory alterations in hepatic coma.
Am. J. Med., 1959, 27, 50 - 59.
96. TYOR M.P. and WILSON W.P.
Peripheral biochemical changes associated with the intravenous administration of ammonium salts.
J. Lab. Clin. Med., 1958, 51, 592.

97. VANAMEE P., POPELL J.W., GLICKSMAN A.S., RANDALL H.T.
and ROBERTS K.E.
Respiratory alkalosis in hepatic coma.
Arch. Int. Med., 1956, 97, 762 - 767.
98. VARAY A., CROSMIER J. et MASSON M.
Etude critique de l'ammoniémie au cours des affections
hépatiques.
Arch. Mal. app. diges., 1956, 45, 5.
99. WARRENS K.S.
The differential toxicity of ammonium salts.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 497 - 501.
100. WARRENS K.S. and NATHAN D.G.
The passage of ammonia accross the blood brain barrier
and its relation to blood pH.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1.724 - 1.728.
101. WARRENS K.S. and SCKENKER S.
Inhibition of cerebral ammonia detoxication and its effect
on ammonia metabolism and toxicity.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 990.
102. WEBSTER L.T.
Ammonium metabolism (abstract).
Amer. J. Med., 1956, 21, 130 - 131.
103. WEBSTER L.T.jr.
Hepatic coma. A biochemical disorder of the brain.
Gastroenterology, 1965, 49, 698 - 702.
104. ZIEVE L.
Pathogenesis of hepatic coma.
Arch. Inter. Med., 1966, 118, 211 - 223.

Vu, Le Président du Jury de Thèse

Vu, Le Doyen de la Faculté PARIS-SUD

Professeur DEPARIS

Professeur MONSAINGEON

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Monsieur MALLET

